

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA

E.A.P. DE MEDICINA VETERINARIA

**“CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA Y
GRADACIÓN DEL MASTOCITOMA CANINO:
PERÍODO 2000-2006 EN EL LABORATORIO DE
HISTOLOGÍA, EMBRIOLOGÍA Y PATOLOGÍA
VETERINARIA DE LA FACULTAD DE MEDICINA
VETERINARIA DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL
MAYOR DE SAN MARCOS”**

TESIS

Para optar el Título Profesional de Médico Veterinario

AUTOR

Ronald Heredia Neyra

Lima – Perú

2014

Certificación de la Tesis

Acta de sustentación de la Tesis

AGRADECIMIENTOS

- A mis padres, hermanos, amigos y mascotas que siempre me apoyaron en este arduo camino.
- A la Dra. Rosa Perales por el aporte de sus conocimientos y por su colaboración para concluir con éxito este trabajo, y a todo el personal del Laboratorio de Histología, Embriología y Patología Veterinaria de la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos por su valioso apoyo.

ÍNDICE DE CONTENIDO

PÁG.

AGRADECIMIENTOS.....	iv
ÍNDICE DE CONTENIDO.....	v
RESUMEN.....	vi
ABSTRACT.....	vii
LISTA DE CUADROS.....	viii
LISTA DE FIGURAS.....	ix
LISTA DE ANEXOS.....	x
I - INTRODUCCIÓN.....	1
II - REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	3
1. La Piel y los mastocitos.....	3
2. Mastocitoma.....	7
2.1 Etiología.....	7
2.2 Epidemiología.....	7
2.3 Signos clínicos.....	9
2.4. Complicaciones clínicas (signos paraneoplásicos).....	11
2.5. Diagnóstico.....	12
2.6 Pronóstico.....	17
III - MATERIALES Y MÉTODOS.....	20
1. Localización del estudio.....	20
2. Recolección de datos.....	20
3. Evaluación de datos.....	21
4. Evaluación morfológica.....	21
IV - RESULTADOS.....	24
V - DISCUSIÓN.....	34
VI - CONCLUSIONES.....	38
VII - LITERATURA CITADA.....	39
VIII - APÉNDICE.....	46

RESUMEN

El mastocitoma es una de las neoplasias cutáneas más frecuentes en la especie canina. Con el objetivo de clasificar esta neoplasia de acuerdo a su grado histológico, se realizó un estudio retrospectivo de muestras provenientes de necropsias y biopsias caninas, analizadas en el Laboratorio de Histología, Embriología y Patología Veterinaria - Sección Patología de la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, durante el período de enero de 2000 a diciembre de 2006. Se encontraron 40 casos de mastocitomas de un total de 881 neoplasias. Se realizó una evaluación morfológica según el sistema de grados histológicos propuesto por Patnaik et al. (1984) para la clasificación de los mastocitomas. En la evaluación morfológica, 17 mastocitomas fueron clasificados de grado I (42.5%), 19 de grado II (47.5%) y 4 de grado III (10%) de un total de 40 casos. Respecto al sexo, de la información de 37 animales, se halló que 15 casos correspondían a hembras (40.5%) y 22 a machos (59.5%). Respecto a la raza, de la información de 36 animales, se encontró que los Bóxer fueron los más afectados con 23 casos (63.9%), de raza cruzada fueron 7 casos (19.4%) y de otras razas 6 casos (16.7%). En cuanto a la edad, de la información de 34 animales, el grupo predominante correspondió a perros de 5 años y menores de 9 con 20 casos (58,8%), lo siguió el grupo de 1 año a menores de 5 con 10 casos (29.4%) y finalmente de 9 años a más con 4 casos (11.8%). La totalidad de los casos fueron encontrados en la piel. De la información de 37 animales, la localización más frecuente de las neoplasias fueron las extremidades con 20 casos (54.1%), seguidos del tronco con 15 casos (40.5%), y cabeza-cuello con 2 casos (5.4%). El parámetro más importante para evaluar el grado histológico es el pleomorfismo celular, la malignidad del mastocitoma incrementa en relación al aumento del pleomorfismo celular; verificándose que el sistema de clasificación de grados histológicos descrito por Patnaik *et al.* en 1984 es una herramienta adecuada en el diagnóstico y pronóstico de los mastocitomas en caninos.

Palabras clave: Mastocitoma, grados histológicos, neoplasia, histopatología.

ABSTRACT

Mastocytoma is one of the most common skin neoplasms in dogs. With the aim of classifying this neoplasia according to histologic grade, it was performed a retrospective study of samples from canine necropsies and biopsies analyzed at the Laboratory of Histology, Embryology and Veterinary Pathology - Pathology Section, Faculty of Veterinary Medicine, National University of San Marcos, in the period of January 2000 to December 2006. 40 cases of mastocytomas of a total 881 neoplasias were found, and it was performed a morphological evaluation according to the system of histologic grades proposed by Patnaik et al. (1984) for the classification of mastocytomas. In the morphological evaluation, of 40 cases, 17 mastocytomas were classified grade I (42.5%), 19 grade II (47.5%) and 4 grade III (10%). With respect to gender, of the information in 37 animals, it was found that 15 cases were females (40.5%) and 22 males (59.5%). Regarding breed, of the information in 36 animals, it was found that Boxer were the most affected with 23 cases (63.9%), cross breeds with 7 cases (19.4%) and other breeds with 6 cases (16.7%). In terms of age, of the information in 34 animals, the predominant group corresponded to dogs from 5 years to under 9 with 20 cases (58.8%), followed the group from 1 year to under 5 with 10 cases (29.4%) and finally 9 years to over with 4 cases (11.8%). All the cases were found in the skin. Of the information of 37 animals, the most frequent localization of neoplasm were extremities with 20 cases (54.1%), followed by trunk with 15 cases (40.5%), and head and neck with 2 cases (5.4%). The most important parameter to evaluate the histologic grade is cellular pleomorphism. Mastocytoma malignancy increases relative to the increase in cellular pleomorphism, verifying that the classification system of histologic grades described by Patnaik *et al.* in 1984 is a suitable tool in the diagnosis and prognosis of canine mastocytomas.

Keywords: Mastocytoma, histologic grade, neoplasm, histopathology.

LISTA DE CUADROS

	PÁG.
Cuadro 1. Mediadores primarios y secundarios secretados por los mastocitos.....	5
Cuadro 2. Frecuencia de casos de mastocitoma canino diagnosticados en el Laboratorio de Histología, Embriología y Patología Veterinaria de la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos de Perú, periodo 1978 – 2006.....	9
Cuadro 3. Sistema de clasificación clínica de los mastocitomas.....	18
Cuadro 4. Clasificación histológica de los mastocitomas.....	23
Cuadro 5. Frecuencia de neoplasias y mastocitomas diagnosticados por histopatología en el Laboratorio de Histología, Embriología y Patología Veterinaria - Sección Patología de la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos de enero del 2000 a diciembre del 2006.....	24

LISTA DE FIGURAS

	PÁG.
Figura 1. Imagen citológica de células compatibles con mastocitoma canino (H-E a 400X).....	13
Figura 2. Flujograma de procedimientos para el diagnóstico de un mastocitoma.....	16
Figura 3. Variable localización.....	25
Figura 4. Variable sexo.....	25
Figura 5. Variable edad.....	26
Figura 6. Variable raza.....	26
Figura 7. Variable grado histológico.....	27
Figura 8. Microfotografía de mastocitoma canino grado I (H-E a 400X).....	29
Figura 9. Microfotografía de mastocitoma canino grado II (H-E a 400X).....	30
Figura 10. Microfotografía de mastocitoma canino grado II (Azul de toluidina a 400X).....	31
Figura 11. Microfotografía de mastocitoma canino grado III (H-E a 400X).....	32
Figura 12. Microfotografía de mastocitoma canino grado III (Azul de toluidina a 400X).....	33

LISTA DE ANEXOS

	PÁG.
Anexo A1. Tratamiento.....	47
Figura A1. Procedimiento clínico y elección de tratamiento ante un mastocitoma.....	48
Cuadro A1. Protocolos quimioterapéuticos para el tratamiento del mastocitoma.....	50
Cuadro A2. Lista completa de casos de mastocitoma canino y su diagnóstico histopatológico.....	51

I - INTRODUCCIÓN

El mastocitoma es una de las neoplasias de piel con mayor incidencia en la especie canina, comprendiendo el 16 a 21% de los tumores cutáneos caninos (Blackwood *et al*, 2012; Vail, 1996). Tiende a afectar a animales maduros con una edad promedio de 8.5 años (Macy, 1985; Misdorp, 2004; Shelly, 2003), sin embargo puede presentarse a cualquier edad desde los 4 meses hasta los 18 años (Pulley *et al.*, 1990). No hay predilección de género (Blackwood *et al.*, 2012). Los canes de las razas Bóxer, Boston, Terrier, Bull Terrier, Labrador, Retriever, Fox Terrier y Schnauzer son los más predispuestos a esta neoplasia (Patnaik *et al.*, 1984; Vail, 1996).

El mastocitoma tiene su origen en las células cebadas o mastocitos. Los mastocitos se originan en la médula ósea a partir de células pluripotenciales (CD 34+), se distribuyen a los tejidos por vía sanguínea donde adquieren gránulos citoplasmáticos y terminan su diferenciación (Paz *et al.*, 2001). Los mastocitos maduros normalmente se distribuyen en el tejido conectivo siendo especialmente abundantes por debajo de las superficies epiteliales (Lemarié *et al.*, 1995). Es característica de ellos la presencia de gránulos citoplasmáticos que contienen sustancias biológicamente activas como histamina, heparina, leucotrienos y diversas citocinas (Couto y Nelson, 2000). Los mastocitos participan en reacciones de hipersensibilidad, procesos inflamatorios agudos y crónicos, estimulación de células T y defensa contra parásitos (Paz *et al.*, 2005).

El comportamiento biológico de los mastocitomas es variable, es por eso que es difícil emitir un pronóstico preciso y determinar la mejor terapia. Diversos factores son útiles para evaluar el comportamiento biológico de los mastocitomas, tales como la tasa

de crecimiento, señales sistémicas, localización del tumor, estadio clínico y grado histológico. De estos, el grado histológico es el de mayor importancia pues las células neoplásicas exhiben grados variables de diferenciación (Jones *et al.*, 1997). Los grados histológicos fueron postulados por Patnaik *et al.* en 1984, y permiten diferenciar los mastocitos en: grado I (bien diferenciado), grado II (moderadamente diferenciado) y grado III (poco diferenciado).

El objetivo del presente estudio es la clasificación histopatológica y la gradación del mastocitoma canino en base al sistema de grados histológicos postulado por Patnaik *et al.* (1984), a partir de casos encontrados en los archivos del Laboratorio de Histología, Embriología y Patología Veterinaria – Sección Patología de la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (FMV-UNMSM), determinando asimismo otros parámetros como raza, edad, sexo y localización

II - REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

1. La Piel y los mastocitos

La piel se constituye básicamente de tres capas: epidermis, dermis e hipodermis. Se origina del ectodermo y del mesodermo. Del ectodermo se derivan las estructuras epiteliales (epidermis, glándulas, pelos y uñas) y neurales (melanocitos y nervios), en cuanto al mesodermo derivan la dermis e hipodermis (Azulay *et al.*, 1997).

La epidermis forma la capa superficial de la piel, se apoya en la membrana basal, que no sólo proporciona una sólida unión entre la dermis y la epidermis sino que permite el paso de moléculas entre estas dos estructuras. La epidermis tiene un grosor de 8 a 12 μm sobre la superficie corporal total, es un epitelio escamoso estratificado y se compone normalmente de cuatro capas, que son, de profunda a superficial: estrato basal, estrato espinoso, estrato granular, estrato córneo. Los queratinocitos son las principales células de la epidermis, el resto son células dendríticas epidérmicas residentes: células de Langerhans, melanocitos y células de Merkel. Otras células como linfocitos, eosinófilos y neutrófilos pueden encontrarse en la epidermis pero no son células residentes (Lloyd *et al.*, 2008).

La dermis es el mayor componente estructural de la piel. Proporciona una matriz para las estructuras de soporte y las secreciones que mantienen e interaccionan con la epidermis y sus anexos. Éstas incluyen el tejido conjuntivo, vasos sanguíneos y linfáticos, nervios y receptores, y componentes celulares. Una amplia variedad de células se encuentran en la dermis normal, además de las de los tejidos glandulares, musculares,

nerviosos y vasculares (Lloyd *et al.*, 2008). Las células de la dermis están representadas por células mesenquimales primitivas, fibroblastos, histiocitos y mastocitos (Azulay *et al.*, 1997). Paul Erlich, en 1877, descubrió que algunas células denominadas hasta entonces plasmocitos coloreadas por un colorante de anilina, contenían gránulos metacromáticos y las llamó mastocitos (Román, 2005).

Los mastocitos se originan en la médula ósea a partir de células pluripotenciales (CD 34+) y se distribuyen a los tejidos por vía sanguínea donde adquieren gránulos intracitoplasmáticos y terminan su diferenciación (Paz *et al.*, 2005). Estas células migran para los tejidos atraídos por factores microambientales como factor de los mastocitos, factor de crecimiento celular de los mastocitos (SCF o kit-ligando) e interleucina 3 (IL-3) (Katsambas *et al.*, 1999). Son las mayores células fijas del tejido conjuntivo, poseen 20 a 30 μm de diámetro, son ovoides y presentan un núcleo esférico (Gartner *et al.*, 1997). Su lapso de vida es de 40 días a 6 meses (Lemarié *et al.*, 1995). Poseen un citoplasma levemente eosinofílico con núcleo basofílico y relativamente excéntrico (Katsambas *et al.*, 1999). Estas células constituyen un componente normal del tejido conectivo laxo y bien vascularizado que forma parte de la dermis y de las mucosas (Pulley *et al.*, 1990).

Es característica de los mastocitos, la presencia de gránulos citoplasmáticos que contienen sustancias biológicamente activas como histamina, heparina, leucotrienos y diversas citocinas (Couto y Nelson, 2000). Ellos no son evidenciados por las coloraciones rutinarias siendo necesarias las coloraciones especiales. La heparina, un glicosaminoglicano sulfatado, es responsable por la metacromasia característica de la célula (Azulay *et al.*, 1997). Estos gránulos son evidenciados por coloraciones histoquímicas especiales como azul de toluidina (Simoes *et al.*, 1994), azul de metileno y giemsa (London *et al.*, 2003). Los gránulos de las células cebadas contienen numerosas sustancias bioactivas, además de heparina, como: la histamina, el factor quimiotáctico eosinofílico, enzimas proteolíticas, entre otras las cuales son liberadas durante la desgranulación (Lemarié *et al.*, 1995).

Los mastocitos en su superficie tienen receptores especiales (entre 10.000 y 100.000) para la porción Fc de la IgE. En la reacción de hipersensibilidad tipo 1, un

alérgeno hace puente entre 2 moléculas de IgE con la resultante desgranulación celular. En el transcurso de esta reacción se liberan mediadores: los mediadores preformados y sintetizados (Feltrin, 2007). Ver Cuadro 1.

Cuadro 1. Mediadores primarios y secundarios secretados por los mastocitos (Feltrin, 2007)

Sustancia	Mediador	Fuente	Acción
Histamina	Primario	Gránulo	Aumento de la permeabilidad vascular, vasodilatación, contracción de la musculatura lisa del bronquio; aumento de producción de moco.
Heparina	Primario	Gránulo	Anticoagulante (función no esclarecida en los mastocitos).
Condroitin sulfato	Primario	Gránulo	Función desconocida.
Aril-sulfatase	Primario	Gránulo	Inactivación de leucotrienos limitando la respuesta inflamatoria.
Proteasas neutras	Primario	Gránulo	Desdoblamiento de proteínas, activación del complemento y aumento de respuesta inflamatoria.
Factor quimiotáctico de eosinófilos	Primario	Gránulo	Quimiotáctico para eosinófilos.
Factor quimiotáctico de neutrófilos	Primario	Gránulo	Quimiotáctico para neutrófilos.
Leucotrienos C4 y D4	Secundario	Membrana lipídica	Vasodilatación, aumento de permeabilidad vascular, contracción de la musculatura lisa del bronquio.
Prostaglandinas D2	Secundario	Membrana lipídica	Contracción de la musculatura lisa del bronquio, aumento de la secreción de moco.

Los mastocitos también participan en reacciones inflamatorias agudas o inmunológicas más persistentes o incluso crónicas. Los mastocitos elaboran una variedad de citocinas polifuncionales, incluidas interleucinas proinflamatorias o mitogénicas así como el factor estimulante de colonia granulocito-macrófago, interferón-gamma y factor alfa de necrosis tumoral. El impacto de estas citocinas sobre otras poblaciones celulares puede ser importante en las reacciones de fase tardía y respuestas inflamatorias prolongadas. Los mastocitos a su vez contribuyen a la patogenia de procesos inflamatorios no alérgicos como la fibrosis. (Lemarié *et al.*, 1995).

En cuanto a la morfología ultraestructural se verifica que los mastocitos inmaduros circulan en la sangre como precursores agranulares y desarrollan gránulos después que migran para los tejidos conjuntivos. Poseen un núcleo grande con cromatina dispersa, nucléolo grande y numerosos ribosomas organizados en rosetas libres en el citoplasma o ligados al retículo endoplasmático. Se observa la presencia de gránulos inmaduros, centralmente condensados. Los mastocitos ya maduros contienen gránulos secretores ligados a la membrana, poseen núcleo único, con cromatina parcialmente condensada, pero con poco nucléolo evidente, pequeños complejos de Golgi y pliegues en la membrana celular. Presentan un gran número de gránulos secretores, además de pequeños ribosomas, muchos de los cuales no están ligados al retículo endoplasmático. (Dvorak, 1985).

Los mastocitos se pueden ubicar en la piel, pulmón, mucosa gastrointestinal y tejido conectivo. Sin embargo estas poblaciones difieren a nivel morfológico, bioquímico y funcional; por ejemplo, las células cebadas de la mucosa gastrointestinal difieren de las encontradas en el tejido conectivo. Discrepancias similares se notaron entre los mastocitos cutáneos y pulmonares (Lemarié *et al.*, 1995).

Los mastocitos se han encontrado en peces, anfibios, reptiles, aves y una amplia variedad de mamíferos (Ghadially, 1988). En perros, las principales patologías relacionadas con los mastocitos son las reacciones de hipersensibilidad tipo I, local y sistémica (Tizard, 2002), y los mastocitomas (Scott *et al.*, 1996).

2. Mastocitoma

El mastocitoma, conocido también como sarcoma de células cebadas, tiene su origen en las células cebadas o mastocitos (Paz *et al.*, 2003). Comprenden un grupo de procesos caracterizados por un aumento de mastocitos en la piel y otros órganos y sistemas. El sitio más frecuentemente afectado en pacientes con cualquier forma de mastocitoma es la piel (Román, 2005).

2.1 Etiología

La causa de los mastocitomas no está completamente elucidada, estudios indican que hay mutaciones de un oncogén denominado *c-kit*, el cual promueve la expresión de una proteína kit que sirve de receptor para el factor FECF, que promueven la diferenciación, sobrevivencia y función de los mastocitos neoplásicos de perros (Reguera *et al.*, 2000). Eso explica el crecimiento descontrolado de los tumores y la relación positiva de las duplicaciones con la malignidad del mastocitoma (Zemke *et al.*, 2002).

Otros estudios identificaron sitios frágiles de expresión cromosómica como posible causa predisponente para el desarrollo de mastocitomas en Bóxer, una raza con alta tasa de presentación de este tipo tumoral. Así, se ha postulado que el Bóxer y el Terrier de Boston poseen oncogenes que se transmiten a la descendencia, lo que, combinado con una deficiencia genética de vigilancia inmunológica, determinaría una mayor incidencia de mastocitomas en estas razas. (Paz *et al.*, 2003). Por otro lado, la exposición cutánea repetida a un carcinógeno podría explicar por qué ciertos mastocitomas emergen en áreas de dermatitis crónica (Lemarié *et al.*, 1995).

2.2 Epidemiología

El mastocitoma es una de las neoplasias más comunes de la piel del perro, donde resultan más agresivos que en otras especies (Pulley *et al.*, 1990). Comprende del 7 a 21% de los tumores cutáneos caninos y 11 a 27% de las neoplasias malignas (Vail, 1996). Tienden a afectar a animales adultos, con una edad promedio de 8 años, pudiendo presentarse a cualquier edad, desde los 4 meses hasta los 18 años (Pulley *et al.*,

1990). Las razas más predispuestas son el Bóxer, Boston Terrier, Bull Terrier, Labrador Retriever, Fox Terrier, Beagle y Schnauzer (Patnaik *et al.*, 1984; Vail, 1996). Recientes estudios demuestran que perros sin raza definida y de las razas Cocker Spaniel, Pit Bull Terrier y Shar-Pei también son predispuestos a los mastocitomas (Miller, 1995). No existe predilección sexual (Scott *et al.*, 1996).

En nuestro medio se han realizado estudios para determinar la frecuencia de neoplasias en caninos, incluido el mastocitoma quien fue clasificado por su carácter benigno (mastocitoma) o maligno (mastocitosarcoma). Estos estudios se realizaron a partir de casos diagnosticados como neoplasias en el Laboratorio de Histología, Embriología y Patología Veterinaria de la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos de Perú.

En el Cuadro 2 se muestran los resultados de dichos estudios desde el año 1978 a 2006, observándose un notable aumento en el número de neoplasias diagnosticadas durante el último período evaluado (1995-2006), manteniéndose los mastocitomas en porcentajes no superiores a los períodos anteriores. En 1985, Castro reportó y clasificó 17 casos de mastocitomas (6,9%) y 4 mastocitosarcomas (1.6%) del total de neoplasias diagnosticadas entre los años de 1978 a 1983. En el estudio de Díaz en 1991 se reportó 6 casos de mastocitomas benignos (4.8%) y 2 mastocitosarcomas (1.6%) del total de neoplasias diagnosticadas entre los años 1984 a 1989. En el estudio del año 2005, San Martín reportó 1 caso de mastocitoma (1.31%) y ninguno de mastocitosarcoma del total de neoplasias diagnosticadas entre los años 1990 a 1994. En el año 2009, De Vivero reportó 48 mastocitomas (4.4%) y 1 mastocitosarcoma (0.09%) del total de neoplasias diagnosticadas entre los años 1995 a 2006.

Cuadro 2. Frecuencia de casos del mastocitoma canino diagnosticados en el Laboratorio de Histología, Embriología y Patología Veterinaria de la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos de Perú, periodo 1978 - 2006 (elaboración propia)

Autor	Periodo	Total de neoplasias	Total mastocitoma (benigno)		Total mastocitoma (maligno)		Total mastocitoma en caninos	
			Nº	%	Nº	%	Nº	%
Castro (1985)	1978 - 1983	246	17	6.9	4	1.6	21	8.5
Díaz (1991)	1984 - 1989	125	6	4.8	2	1.6	8	6.4
San Martin (2005)	1990 - 1994	76	1	1.3	-	-	1	1.3
Vivero (2009)	1995 - 2006	1091	48	4.4	1	0.09	49	4.49

2.3 Signos clínicos

Los mastocitomas se ubican frecuentemente en la dermis y tejido subcutáneo (hipodermis), a pesar de encontrarse un mayor número de mastocitos en el pulmón y el tracto gastrointestinal. La localización de esta neoplasia en otros sitios como crecimiento primario es infrecuente, sin embargo se ha reportado en cavidad oral, nasofaringe y laringe (Patnaik *et al.*, 1982; Pollack *et al.*, 1991). La diseminación visceral que involucra hígado y bazo es considerado por lo general un evento metastásico de neoplasias agresivas de ubicación dérmica y subcutánea (O'Keefe *et al.*, 1987). En el perro las localizaciones más frecuentes son 50% en la piel de tronco y región perineal, 40% en las extremidades y 10% en cabeza y cuello (Fox, 1998; Macy *et al.*, 1989; O'Keefe, 1990). Un 11% de los casos son múltiples. Estas formas múltiples son más frecuentes en la raza Bóxer (Lemarié *et al.*, 1995). Las localizaciones extracutáneas sin representación en piel son raras (Ogilvie *et al.*, 1995).

La apariencia clínica del mastocitoma puede ser muy variada y asemejarse a numerosas lesiones cutáneas, de etiología neoplásica o no. Por tal motivo este tumor es denominado por algunos autores como “el gran imitador” (Merlo, 2000). En general, la apariencia clínica de un mastocitoma no permite establecer su grado de malignidad y no define su evolución. Existen neoplasias que se mantienen estables durante meses o años antes de desencadenar un proceso proliferativo. En otras ocasiones se comportan de forma agresiva desde el principio (Dobson *et al.*, 1988; Ogilvie *et al.*, 1995).

Es habitual que los propietarios describan que las masas observadas en el animal aumentan y disminuyen de tamaño de forma periódica (Rogers, 1993). Estas diferencias de tamaño son consecuencia del edema local y de la inflamación producida por la liberación de histamina y enzimas proteolíticas. Este punto de la anamnesis permite al veterinario sospechar de la presencia de un mastocitoma (Dobson *et al.*, 1988). En algunas ocasiones la manipulación mecánica del tumor durante el examen físico y la extracción de muestras para exámenes complementarios, puede provocar la desgranulación masiva de los mastocitos llevando a una rápida inflamación de la región y aparición de eritema (Macy, 1986), denominada “Signo de Darier” que posee importante significado para el diagnóstico clínico del mastocitoma (Ogilvie *et al.*, 1995).

La forma más frecuente de presentación es la aparición de nódulos intradérmicos de consistencia firme y tamaño variable que puede oscilar entre 1 y 10 cm, aunque, en ocasiones, las masas tumorales pueden ser de mayor tamaño. Pueden aparecer encapsulados y bien circunscritos o infiltrar el tejido subcutáneo o, incluso, alcanzar la capa muscular (Merlo, 2000). La superficie neoplásica puede estar ulcerada o eritematosa y, a veces, existe un historial previo de prurito; con frecuencia la zona está alopécica y en los tejidos adyacentes aparece eritema y/o edema. En esta forma intradérmica, el mastocitoma puede adoptar, menos frecuentemente, forma de placa no encapsulada y pobremente demarcada con ulceración, eritema, edema e inflamación. Menos frecuentemente, los mastocitomas aparecen en tejido subcutáneo en forma de masas blandas, no encapsuladas e infiltrantes, recubiertas de piel aparentemente normal; en muchas ocasiones, son semejantes a lipomas (Merlo, 2000).

2.4 Complicaciones clínicas (Signos paraneoplásicos)

Las manifestaciones clínicas asociadas al mastocitoma tienen importancia desde un punto diagnóstico y pronóstico; así mismo, pueden llegar a modificar las perspectivas terapéuticas. Son consecuencia de la liberación local o sistémica de las sustancias biológicamente activas almacenadas en los gránulos del mastocito (Merlo, 2000). Muchas veces estas sustancias pueden estar aumentadas 25 a 50 veces en relación a un mastocito típico (Rogers, 1986). Estos signos llamados paraneoplásicos, en algunas ocasiones pueden llegar a provocar un cuadro más grave o urgente que la presencia del propio tumor (Merlo, 2000). Comprenden ulceración gastroduodenal, coagulopatía local y sistémica, retardo cicatrizal, daño vascular y signos de choque posmanipulación tumoral (Lemarié *et al.*, 1995).

La ulceración gastrointestinal es un problema habitual con el mastocitoma y puede ser silenciosa. En el fondo estomacal, píloro y segmento duodenal anterior se detectaron úlceras en el 83% de las necropsias de perros con mastocitoma y se piensa que se relacionarían con hiperhistaminemia (Lemarié *et al.*, 1995). Estas úlceras se producen por la liberación de histamina que estimula los receptores H2 y por la disminución de la gastrina (Lemarié *et al.*, 1995; Macy *et al.* 1989; Rogers, 1993).

En algunas ocasiones, la sintomatología producida por las úlceras gastroduodenales pueden ser el primer motivo de consulta; en estas ocasiones, los propietarios no relacionan la aparición de vómitos con la presencia de una masa cutánea que puede haber tenido una evolución lenta o poco aparente (Merlo, 2000). En otras ocasiones, las úlceras pueden ser las principales responsables de la muerte del animal, por hemorragia gástrica masiva o perforación (O Keefe, 1990).

Las alteraciones en la coagulación se asocian, frecuentemente, a los mastocitomas. Raramente aparecen coagulopatías sistémicas con alteraciones en los factores de coagulación (Lemarié *et al.*, 1995) a no ser que se produzca una coagulación intravascular diseminada asociada al desarrollo tumoral (Merlo, 2000). Las coagulopatías ocasionales serían el resultado de la heparina liberada por los mastocitos. Empero, los mastocitos malignos tienen menores niveles de heparina que los normales.

Una secuela podría ser el sangrado profuso en el momento de la cirugía. La trombocitopenia comunicada en algunos casos fue atribuida a la CID subaguda o crónica (Lemarié *et al.*, 1995).

El retardo cicatricial post ablación quirúrgica es un problema rutinario atribuido al incremento de las enzimas proteolíticas y aminas vasoactivas relacionadas con el mastocitoma. La estimulación de los receptores H1 y H2 sobre los macrófagos redundaría en la liberación de un factor supresor de fibroblastos, el cual reduciría la fibroplasia demorando la cicatrización (Lemarié *et al.*, 1995).

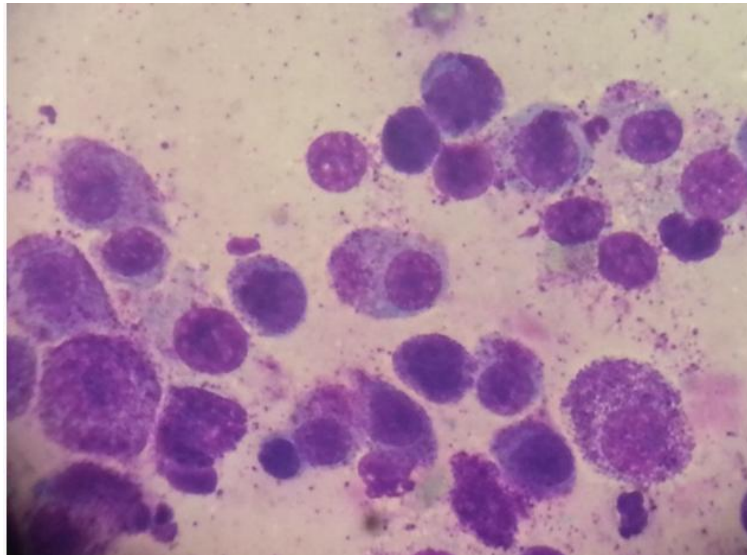
El choque hipotensivo por liberación masiva de histamina y otras sustancias vasoactivas es una complicación rara en veterinaria, pero puede suceder con la manipulación o más frecuente, cuando se emplea criocirugía o hipertermia. Algunos autores recomiendan el uso de bloqueantes H1 y H2 (difenhidramina y cimetidina). (Lemarié *et al.*, 1995).

2.5 Diagnóstico

En la práctica clínica de mascotas, una masa cutánea que aumenta y disminuye de tamaño es sugestivo de un mastocitoma. Sin embargo, el mastocitoma puede parecerse a cualquier otra lesión de la piel, y cualquier lesión de la piel se beneficiará para su diagnóstico citopatológico de una aspiración con aguja fina (Blackwood *et al.*, 2012). El estudio citopatológico de una muestra obtenida por aspiración con aguja fina (Fox, 1998; Macy *et al.*, 1989) es un procedimiento diagnóstico muy útil en la mayor parte de los casos (Frimberger *et al.*, 1997). Sin embargo, a pesar de brindar un diagnóstico preliminar, la citología no es eficaz para pronosticar el comportamiento biológico de la neoplasia (Baker, 2000). La valoración citológica de la malignidad es difícil porque algunos mastocitomas que parecen benignos exhiben un comportamiento clínico agresivo (Clinkenbeard, 1993), por lo que siempre es necesario establecer el grado histopatológico mediante una biopsia, el cual es un factor extremadamente importante en la evaluación de los límites tumorales (Merlo, 2000) y para conocer el comportamiento y la progresión del mastocitoma, el cual es muy variable (Blackwood *et al.*, 2012; Rech *et al.*, 2004), datos que no ofrece la citología (Merlo, 2000). La

Figura 1 muestra mastocitos atípicos con gránulos en el interior del citoplasma y otros sin granulaciones.

Figura 1. Imagen citológica de células compatibles con mastocitoma canino (H-E a 400X)



Fuente: http://picassovet.es/wp-content/uploads/2012/10/citologia_mastocitoma2-300x225.jpg

El estudio histopatológico no puede ser sustituido por la citología. La histopatología debe ser realizada a partir de muestras obtenidas de una biopsia por incisión o por escisión. La biopsia por incisión consiste en tomar una muestra de la masa tumoral, sin tratar de eliminarla por completo. Esto permite la planificación del procedimiento quirúrgico definitivo una vez que la masa ha sido diagnosticada y clasificada histológicamente. La biopsia por escisión es la extirpación de la masa para la evaluación histopatológica. Si se realizó una aspiración con aguja fina por citología exfoliativa compatible con mastocitoma y el tumor está en un sitio donde una escisión quirúrgica amplia se puede realizar, la biopsia por escisión es apropiada (Blackwood *et al.*, 2012).

Patnaik *et al.* (1984), clasificó el mastocitoma en tres grados, encontrando en su investigación que de 83 perros con mastocitoma los tumores de grado I representaron el 36% de los casos, de grado II o grado intermedio el 43% de los casos y de grado III o poco diferenciados y anaplásicos el 20% de los casos.

Los mastocitomas de grado I presentan células bien diferenciadas en la dermis superficial o profunda, dispuestas en cordones o pequeños grupos. Las células son redondas a ovales, uniformes con citoplasma abundante y bien delimitado, su núcleo es redondo y hay ausencia de mitosis.

Los mastocitomas de grado II presentan moderada o gran cantidad de células, con invasión de la dermis profunda y el subcutáneo. Las células son redondas a ovales, moderadamente pleomórficas presentando raramente células binucleadas, el citoplasma es moderado a escaso, el núcleo es redondo con uno o más nucléolos visibles. Son raras las figuras mitóticas (0 a 2/campo de mayor aumento). Existen áreas de edema y necrosis.

Los mastocitomas de grado III tienen una localización extensiva en la dermis y subcutáneo. Las células son pleomórficas acumuladas en tapetes o cordones estrechos, el citoplasma es escaso, el núcleo es redondo con uno o más nucléolos prominentes (3 a 6 mitosis / campo de mayor aumento). Existe la presencia de células multinucleadas y células gigantes, y áreas de edema, hemorragia y necrosis frecuentemente.

Como métodos adicionales usados para el diagnóstico de los mastocitomas son utilizadas las coloraciones histoquímicas como azul de toluidina, tricrómico de Masson y azul alciano, además de la rutinaria coloración de hematoxilina eosina usada para la gradación histológica de los tumores (Simões *et al.*, 1994). Estas coloraciones evidencian la presencia de gránulos citoplasmáticos en los mastocitomas que no son evidenciados por las coloraciones rutinarias como la hematoxilina eosina (London *et al.*, 2003).

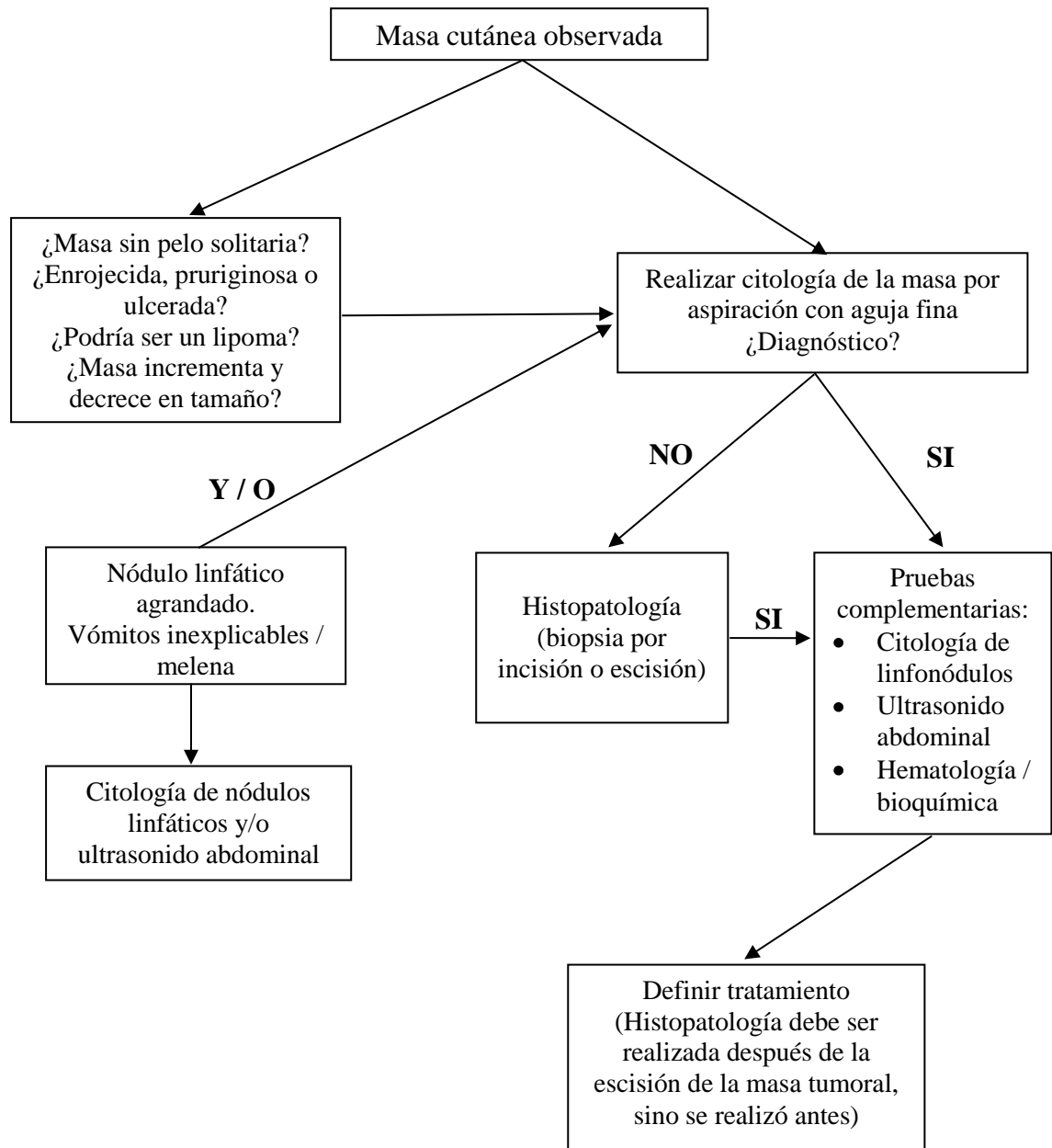
Una vez el diagnóstico y la gradación del mastocitoma han sido realizados, una apropiada estadificación debe llevarse a cabo. La estadificación define la naturaleza y la extensión del mastocitoma. El mastocitoma puede hacer metástasis a nódulos linfáticos, el hígado, el bazo y la médula ósea, y puede dar lugar a lesiones satélites cutáneas locales. La mayoría de los perros tienen tumores que tienen pocas probabilidades de hacer metástasis, y no todos los pacientes requieren plena puesta en escena. Sin

embargo, si se planea un tratamiento extenso o un tumor pobremente diferenciado ha sido identificado, se recomienda la estadificación. (Blackwood *et al.*, 2012).

La evaluación clínica de un perro con mastocitoma confirmado debe incluir la palpación minuciosa del área afectada y sus ganglios linfáticos drenantes, examen por radiología o ecografía abdominal para descartar hepatoesplenomegalia, hemograma completo, perfil de bioquímica sérica y radiología torácica si la neoplasia está en la mitad anterior del cuerpo, para detectar linfadenopatía intratorácica. Si hay linfadenopatía, hepatomegalia o esplenomegalia debe realizarse la aspiración con aguja fina del ganglio u órgano agrandado para detectar mastocitos neoplásicos (Couto y Nelson, 2000).

En la Figura 2 se describe el procedimiento clínico para el diagnóstico de un mastocitoma.

Figura 2. Flujograma de procedimientos para el diagnóstico de un mastocitoma (modificado de Blackwood *et al.*, 2012). El estudio citológico no es un sustituto para el estudio histopatológico. La histopatología debe ser realizada después de la escisión de la masa tumoral sino se realizó antes.



2.6 Pronóstico

El pronóstico del mastocitoma depende de un elevado número de factores. Se tiene que tener en cuenta que el comportamiento del mastocitoma es impredecible, pudiendo variar de benigno a extremadamente maligno (Frimberger *et al.*, 1997).

Para la determinación del pronóstico del paciente con mastocitoma es recomendado el examen físico, con palpación de linfonódulos y análisis en presencia de esplenomegalia y hepatomegalia, con el objetivo de definir el estadio clínico del tumor. Además del examen físico son aconsejados exámenes complementarios como aspirado de los linfonódulos con el uso de aguja fina, para evaluación citológica (Langenbach *et al.*, 2001), radiografías y ultrasonografías con la finalidad de detectar una neoplasia sistémica (O'Keefe, 1990).

De todos los factores pronósticos evaluados, el grado histológico es el más importante. En perros existe una correlación entre el grado histológico y el tiempo de sobrevida del animal (Patnaik *et al.*, 1984). Las neoplasias con más anaplasia o grado III, tienen un mayor potencial metastásico o mayor tendencia a diseminarse y producir patologías sistémicas que los tumores clasificados como grado I y II. Los animales con mastocitomas de grado I tienen un tiempo de sobrevida dos veces mayor que los que presentaron el tumor de grado II y seis veces mayor que portadores del tumor de grado III (Patnaik *et al.*, 1984).

La morfometría nuclear en muestras citopatológicas también es utilizada como indicador de pronóstico en mastocitomas, puede predecir el comportamiento biológico de los mastocitomas cutáneos, produciendo un diagnóstico rápido y reproducible, que lo hace un método útil para la oncología veterinaria (Strefezzi, 2009).

Otros factores que influyen el pronóstico son la raza, localización y duración de la enfermedad (Macy, 1986; Rogers, 1993). Perros de la raza Bóxer poseen una tendencia mayor a presentar mastocitomas bien diferenciados. En perros, los tumores localizados en la región perineal, inguinal, escrotal y prepucio tienden a un comportamiento más agresivo, condicionando un menor tiempo de sobrevida del

animal. Sobre la duración de la enfermedad, se observa que masas pequeñas crecen lentamente y permanecen localizadas durante largos períodos de tiempo y presentan mejor pronóstico que los tumores de crecimiento rápido, con infiltración y con metástasis (Gerritsen *et al.*, 1998).

La disminución del tiempo de supervivencia se relaciona con el índice mitótico (número de figuras mitóticas en 10 campos de gran aumento), el patrón de crecimiento infiltrativo y la presencia de multinucleación. El índice mitótico es un fuerte predictor de supervivencia, recurrencia local y metástasis. La mayoría de los mastocitomas subcutáneos tiene un pronóstico favorable, con tiempos de supervivencia prolongados, bajas tasas de recurrencia y metástasis (Thompson, 2011).

Respecto al comportamiento biológico de los mastocitomas se utilizan los siguientes factores para evaluarlo: la tasa de crecimiento, señales sistémicas, localización del tumor, estadio clínico y grado histológico. En la práctica clínica de pequeños animales se utiliza el sistema de clasificación para los mastocitomas mostrado en el Cuadro 3.

Cuadro 3. Sistema de clasificación clínica de los mastocitomas (Tomado de London *et al.*, 2003)

ESTADIOS	CARACTERÍSTICAS
Estadio 0	Tumor único de ubicación dermal, bien circunscrita.
Estadio 1	Tumor singular confinado a la dermis sin involucramiento de ganglio linfático regional.
Estadio 2	Tumor singular ubicado en la dermis involucrando ganglios linfáticos regionales.
Estadio 3	Tumores dérmicos múltiples con o sin involucrar ganglios linfáticos regionales.
Estadio 4	Tumor con metástasis o recurrencia con metástasis que puede involucrar ganglios.

El comportamiento biológico de los mastocitomas varía de neoplasias de baja malignidad a neoplasias extremadamente malignos. Todos son considerados potencialmente malignos, siendo que 50% de los casos son realmente malignos (O'Keefe, 1990).

III - MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo de neoplasias caninas diagnosticados únicamente por histopatología, provenientes de necropsias y biopsias analizadas en el Laboratorio de Histología, Embriología y Patología Veterinaria – Sección Patología de la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos durante el período de enero de 2000 a diciembre de 2006, mediante la revisión de los archivos del referido laboratorio (protocolos de necropsia e histopatología) para obtener así la casuística del mastocitoma canino. De los casos diagnosticados como mastocitoma canino del archivo del citado Laboratorio, se evaluaron las correspondientes láminas histopatológicas. En caso de no haber sido clasificadas, se realizó una posterior gradación histopatológica de acuerdo a los criterios establecidos por Patnaik en 1984.

1. Localización del estudio

Todas las muestras provienen de necropsias y biopsias que fueron obtenidas de casos diagnosticados en el Laboratorio de Histología, Embriología y Patología Veterinaria de la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos y fueron analizadas en el referido laboratorio.

2. Recolección de datos

Se revisaron los informes histopatológicos desde el 1 de enero del año 2000 hasta el 31 de diciembre del año 2006, de los cuales se obtuvieron los casos diagnosticados histopatológicamente como mastocitoma y se evaluaron las siguientes variables:

Raza:

- a.- Raza pura.- Incluyen los animales de razas definidas fenotípicamente.
- b.- Raza cruzada.- Incluyen los animales de raza no establecida, los cruces de razas no establecidas con razas puras y los cruces entre dos distintas razas puras.

Edad: Se consideraron los siguientes intervalos de edad (Mendoza, 2006)

- a.- Caninos menores de 1 año.
- b.- Caninos de 1 año a menores de 5 años.
- c.- Caninos de 5 años a menores de 9 años.
- d.- Caninos a partir de los 9 años en adelante.

Sexo:

- a.- Hembras
- b.- Machos

Localización del tumor:

- a.- Cabeza y cuello
- b.- Tronco
- c.- Extremidades

3. Evaluación de datos

Para su posterior gradación, se evaluó la frecuencia de casos de mastocitoma canino durante el periodo 2000 – 2006, considerando las variables citadas anteriormente e incluyendo intervalos de confianza al 95%, de la siguiente manera:

$$\text{Frecuencia del mastocitoma (\%)} = \frac{\text{Casos positivos a Mastocitoma}}{\text{Total de neoplasias}}$$

4. Evaluación Morfológica

De los casos diagnosticados como mastocitoma canino, se evaluaron las láminas histopatológicas del archivo del Laboratorio de Histología, Embriología y Patología Veterinaria y se completó la clasificación por grados histológicos, de las que no habían sido clasificados, según los criterios establecidos por Patnaik *et al.* en 1984, los cuales permiten diferenciar a los mastocitomas en tres grados: grado I (bien diferenciado),

grado II (moderadamente diferenciado) y grado III (poco diferenciado). Para lograr esto se confrontó los hallazgos de cada lámina con el criterio descrito por Patnaik *et al.* (Ver Cuadro 4). Entre los criterios propuestos tenemos: cantidad de citoplasma, forma y diferenciación de la célula, forma y color del núcleo, número de nucléolos, número de figuras de mitosis y otras alteraciones como edema, necrosis y alteraciones vasculares. A partir de la evaluación de estos datos fue posible la diferenciación de los mastocitomas en sus correspondientes grados histológicos.

Cuadro 4. Clasificación histológica de los mastocitomas (Basado en Patnaik *et al.*, 1984)

Tipo	Descripción microscópica
Bien diferenciado (Grado I)	<p>Mastocitos bien diferenciados en la dermis superficial o profunda dispuestos en cordones o pequeños grupos;</p> <p>Células redondas a ovales, o uniformes con citoplasma abundante y bien delimitado;</p> <p>Núcleo redondo y ausencia de mitosis.</p>
Intermedio (Grado II)	<p>Moderada a alta presencia celular con invasión de la dermis profunda y subcutáneo;</p> <p>Células redondas a ovales, o moderadamente pleomórficas, raras células binucleadas;</p> <p>Citoplasma moderado a escaso;</p> <p>Núcleo redondo con uno o más nucléolos visibles; Raras figuras mitóticas (0 a 2/ campo de mayor aumento - 400X);</p> <p>Áreas de edema y necrosis;</p>
Pobrementemente diferenciado o anaplásico (Grado III)	<p>Localización extensiva en la dermis y subcutáneo;</p> <p>Células pleomórficas acumuladas en tapetes o cordones estrechos;</p> <p>Citoplasma escaso;</p> <p>Núcleo redondo con uno o más nucléolos prominentes; 3 a 6 mitosis/CMA;</p> <p>Células multinucleadas y células gigantes;</p> <p>Edema, hemorragia y necrosis frecuentes;</p>

CMA: Campo de mayor aumento

IV - RESULTADOS

En el análisis retrospectivo de los neoplasias diagnosticados por histopatología en el Laboratorio de Histología, Embriología y Patología Veterinaria - Sección Patología de la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, se encontraron entre enero del 2000 a diciembre del 2006 un total de 881 neoplasias en la especie canina, dentro de los cuales 40 (4.54%) fueron diagnosticados como mastocitoma canino, siendo todos los casos correspondientes a mastocitoma cutáneo (ver Cuadro 5)

Cuadro 5. Frecuencia de neoplasias y mastocitomas diagnosticados por histopatología en el Laboratorio de Histología, Embriología y Patología Veterinaria - Sección Patología de la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos de enero del 2000 a diciembre del 2006.

Años	Neoplasias (HP)	Mastocitomas	Porcentaje
2000	100	0	0 %
2001	130	5	3.85 %
2002	112	10	8.93 %
2003	119	5	4.20 %
2004	145	7	4.83 %
2005	121	6	4.96 %
2006	154	7	4,55%
Total	881	40	4.54 %

1. Localización

Del total de casos de mastocitoma canino encontrados, todos pertenecieron a casos de mastocitoma en piel. En cuanto a la localización se obtuvo información de 37 fichas, de las cuales 20 casos (54.1%) se encontraron en las extremidades anteriores y posteriores, seguido del tronco con 15 casos (40.5%) y finalmente 2 casos (5.4%) en cabeza y cuello. De los casos encontrados en el tronco, 5 fueron en el dorso, 3 en el tórax, 2 en el abdomen, 2 en la bolsa escrotal, 2 en vulva, 1 en el prepucio. En la región cabeza y cuello, ambas neoplasias fueron encontradas en el cuello. Ver Figura 3.

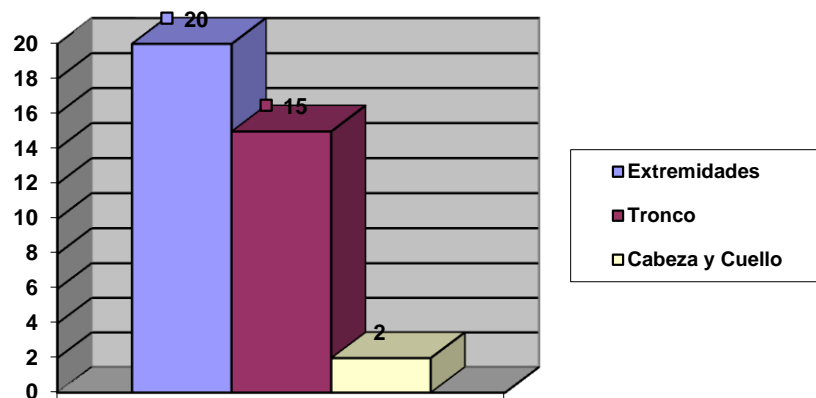


Figura 3. Variable localización

2. Sexo

De los 40 mastocitomas encontrados, se obtuvo información del sexo en 37 fichas, de los cuales 22 casos (59,5%) fueron de machos y 15 (41.5%) de hembras. Ver Figura 4.

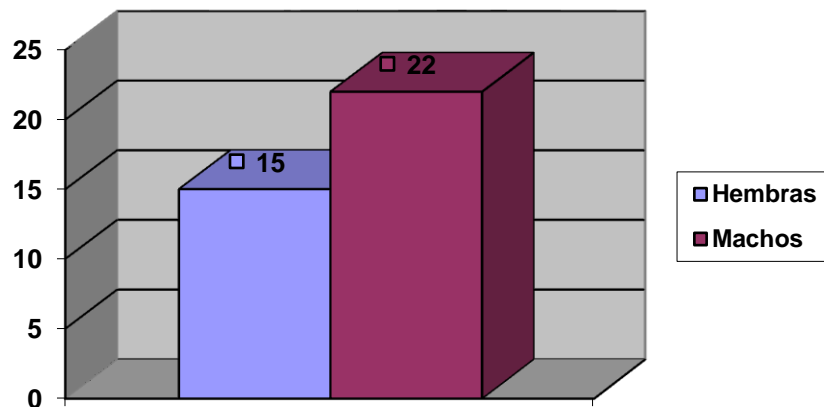


Figura 4. Variable sexo

3. Edad

De los 40 mastocitomas encontrados, se obtuvo la información de edad en 35 fichas. Para la evaluación de la edad de los animales con mastocitoma, se estableció 4 grupos etarios. No se encontraron menores de 1 año afectados; 10 casos (29.4%) eran de 1 a menores de 5 años; 20 casos (58.8%) eran de 5 a menores de 9 años y 4 (11.8%) eran de 9 años a más. La edad media de los animales con mastocitoma fue de 5.8 años. Ver Figura 5.

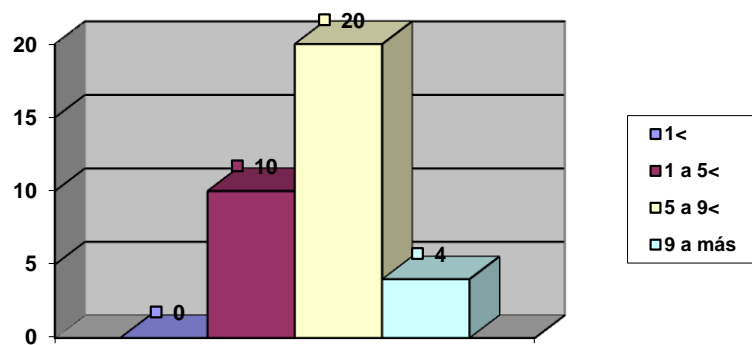


Figura 5. Variable edad

4. Raza

En cuanto a raza, se obtuvieron datos en 36 fichas. El mastocitoma fue diagnosticado en 7 razas (Boxer, Dogo Argentino, Sharpei, Basset Hound, Labrador y Siberian Husky). La raza Boxer tuvo 23 casos (63,89%). Le siguieron los perros de raza cruzada con 7 casos (19,44%) y los perros de demás razas puras tuvieron sólo un caso para cada una de ellas, sumando en conjunto un total de 6 casos (16,67%). Ver Figura 6.

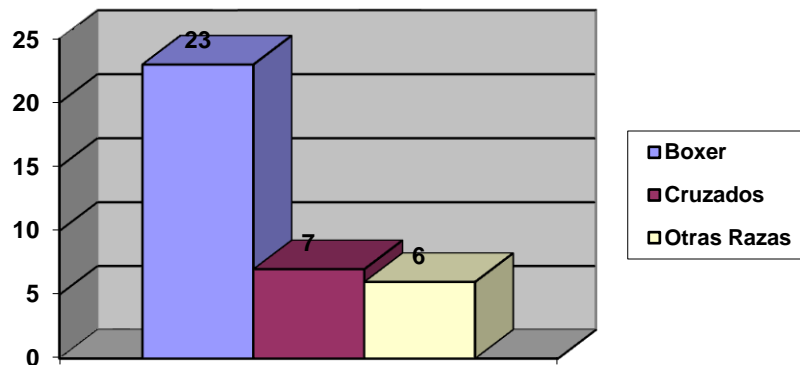


Figura 6. Variable raza

5. Gradación histológica de los mastocitomas

A los 40 casos diagnosticados como mastocitoma por histopatología, se les realizó la gradación histológica usando como referencia el sistema de grados histológicos de Patnaik *et al.* (1984). Las muestras encontradas coloreadas con Hematoxilina-Eosina y en algunos casos complementadas con azul de Toluidina fueron clasificadas por el grado de anaplasia celular y el grado de diferenciación de la neoplasia, entre otros criterios, para así definir el grado, pudiendo ser de grado I, II y III. De la evaluación de las 40 muestras se obtuvo que 17 mastocitomas correspondían al grado I (42.5%), 19 al grado II (47.5%) y 4 al grado III (10%). El grupo más representativo fue mastocitomas del grado II. Ver Figura 7.

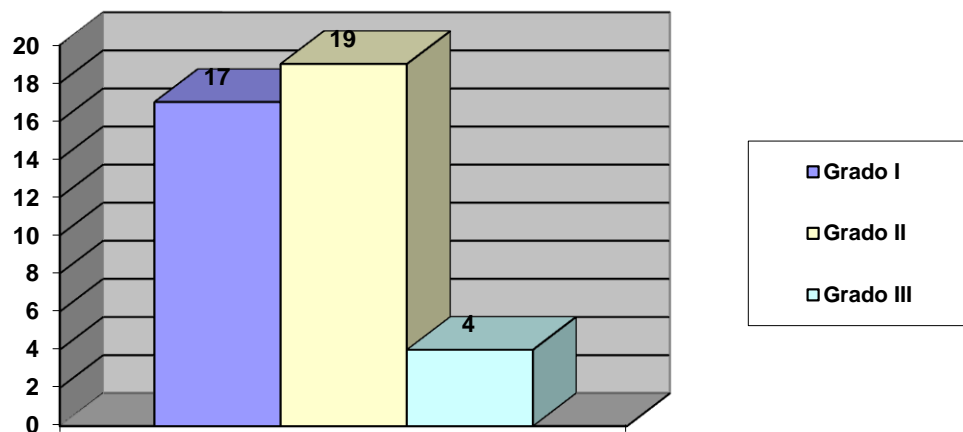


Figura 7. Variable grado histológico

Se observó en los mastocitomas de grado I el predominio de células redondas a ovales muy similares a los mastocitos normales, su citoplasma era abundante y bien delimitado, con núcleo redondo a oval, sin presencia de mitosis. Además se observó en el citoplasma la presencia abundante de gránulos metacromáticos (en láminas coloreadas con la tinción histoquímica de azul de toluidina). En general, se observaron mastocitos bien diferenciados en la dermis superficial o profunda dispuestos en cordones o pequeños grupos celulares. Ver Figura 8.

En el mastocitoma de grado II se encontró un aumento de la celularidad y la invasión del tejido cutáneo, las células presentaron una mayor anisocitosis y el pleomorfismo también es mayor, perdiéndose el detalle celular. El citoplasma celular

era de moderado a escaso, el número de gránulos metacromáticos esta disminuido respecto al grado anterior (en las muestras histoquímicas), se encuentran algunas figuras mitóticas y se acompañan de algunas áreas de necrosis y edema. Ver Figuras 9 y 10.

En cuanto en el mastocitoma de grado III se visualizó una pérdida casi total del detalle celular, la celularidad es abundante y el tejido está completamente invadido. Todas las células presentaron anisocitosis y elevado pleomorfismo. Los gránulos metacromáticos están disminuidos (en muestras con azul de toluidina). Se observaron algunas células multinucleadas y abundantes figuras mitóticas. Asimismo, se encontraron extensas áreas de necrosis, hemorragia y edema acompañando al tumor. También se observó una gran infiltración de eosinófilos, en mayor cantidad a lo observado en los otros grados. Según algunos autores (*Simoes et al.*, 1994) al aumentar la anaplasia se observa también un aumento claro de los eosinófilos, ayudando este factor en la identificación de los grados histológicos, encontrándose en mayor cantidad en las láminas correspondientes al grado III. Ver Figuras 11 y 12.

Figura 8. Microfotografía de mastocitoma canino grado I (H-E a 400X). Se puede observar los mastocitos atípicos con núcleos voluminosos y tenue citoplasma basófilo (en círculo) y abundantes eosinófilos (flechas).

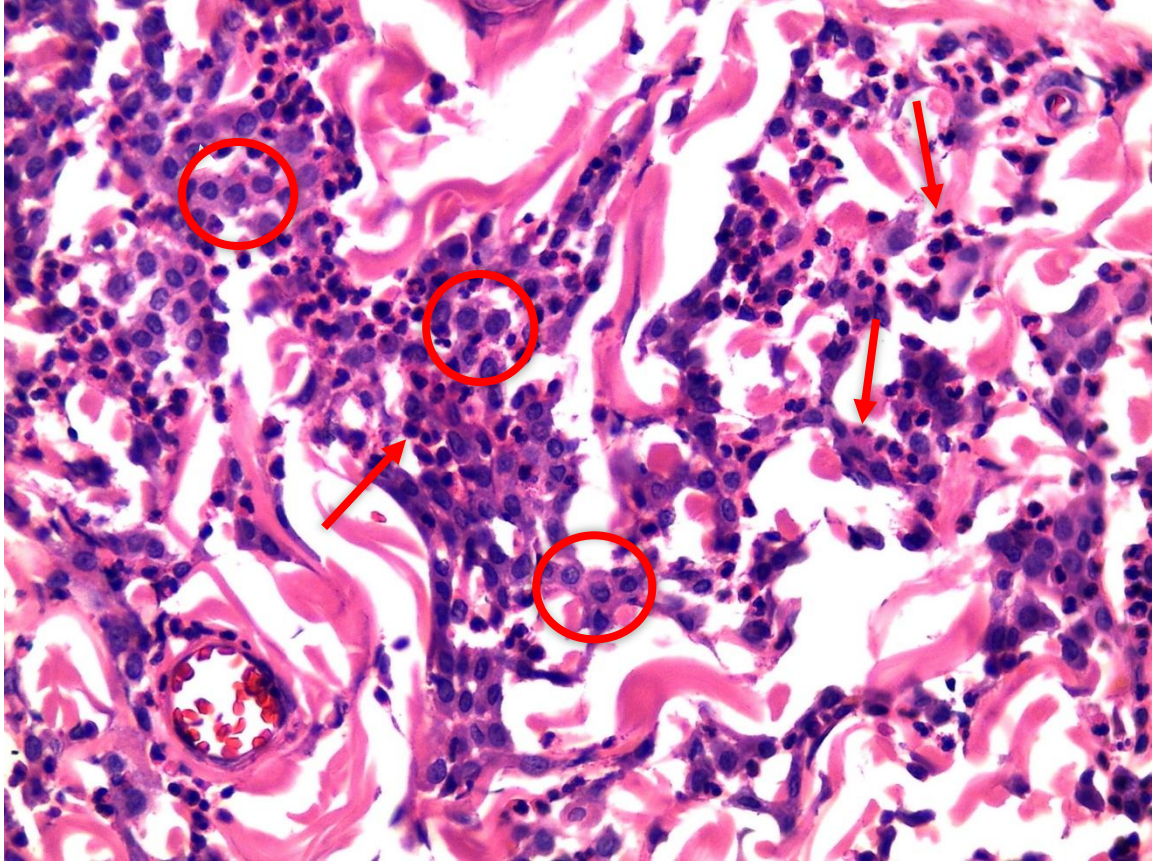


Figura 9. Microfotografía de mastocitoma canino grado II (H-E a 400X). Se observan mastocitos atípicos voluminosos (en círculo)

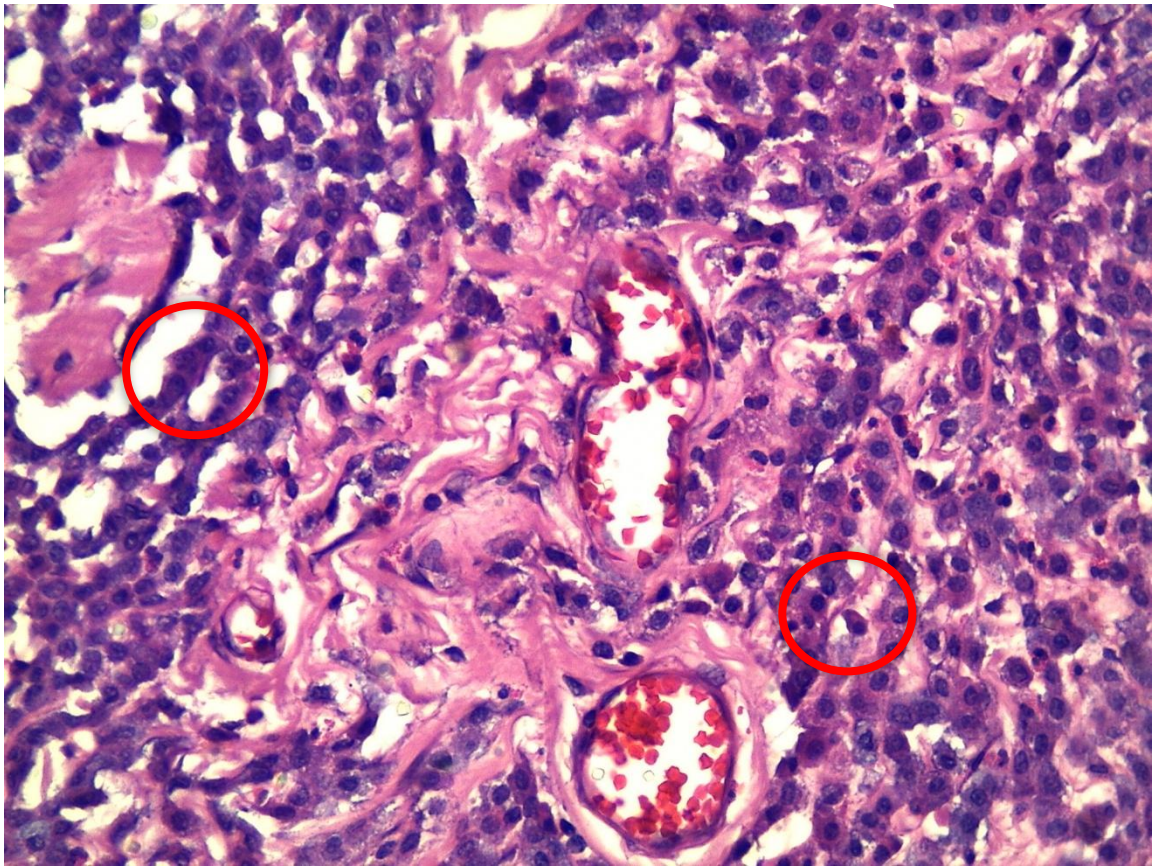


Figura 10. Microfotografía de mastocitoma canino grado II (Azul de toluidina a 400X). Se observan gránulos en el citoplasma de los mastocitos, positivos a coloración metacromática (en círculo)

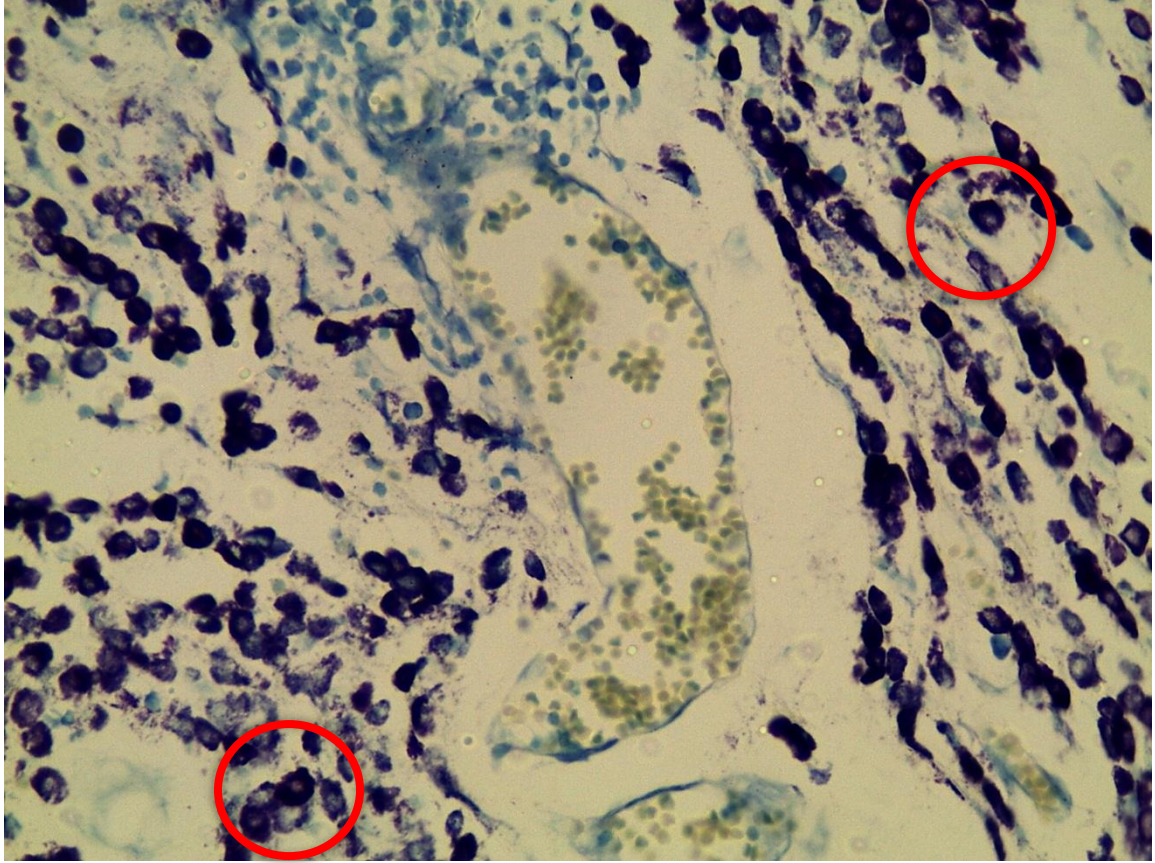


Figura 11. Microfotografía de mastocitoma canino grado III (H-E a 400X). Véase la abundante proliferación celular atípica y figuras de mitosis (flechas)

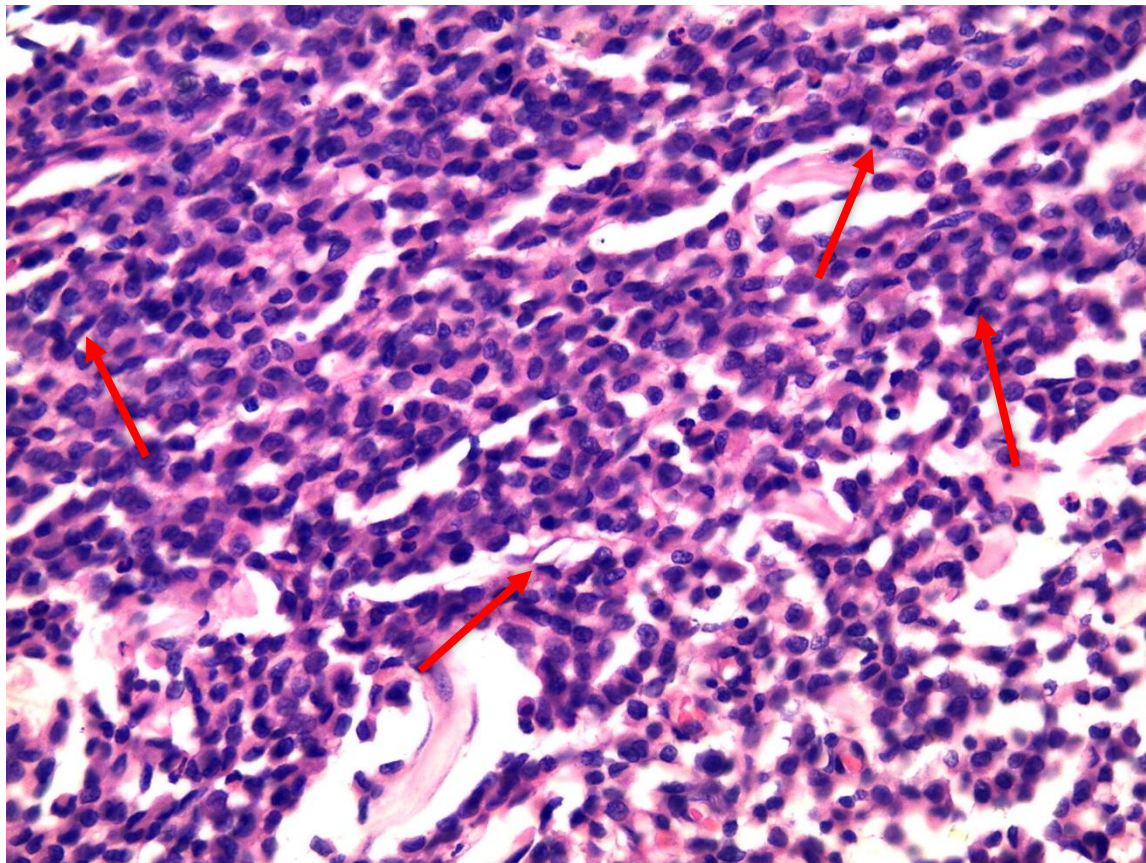
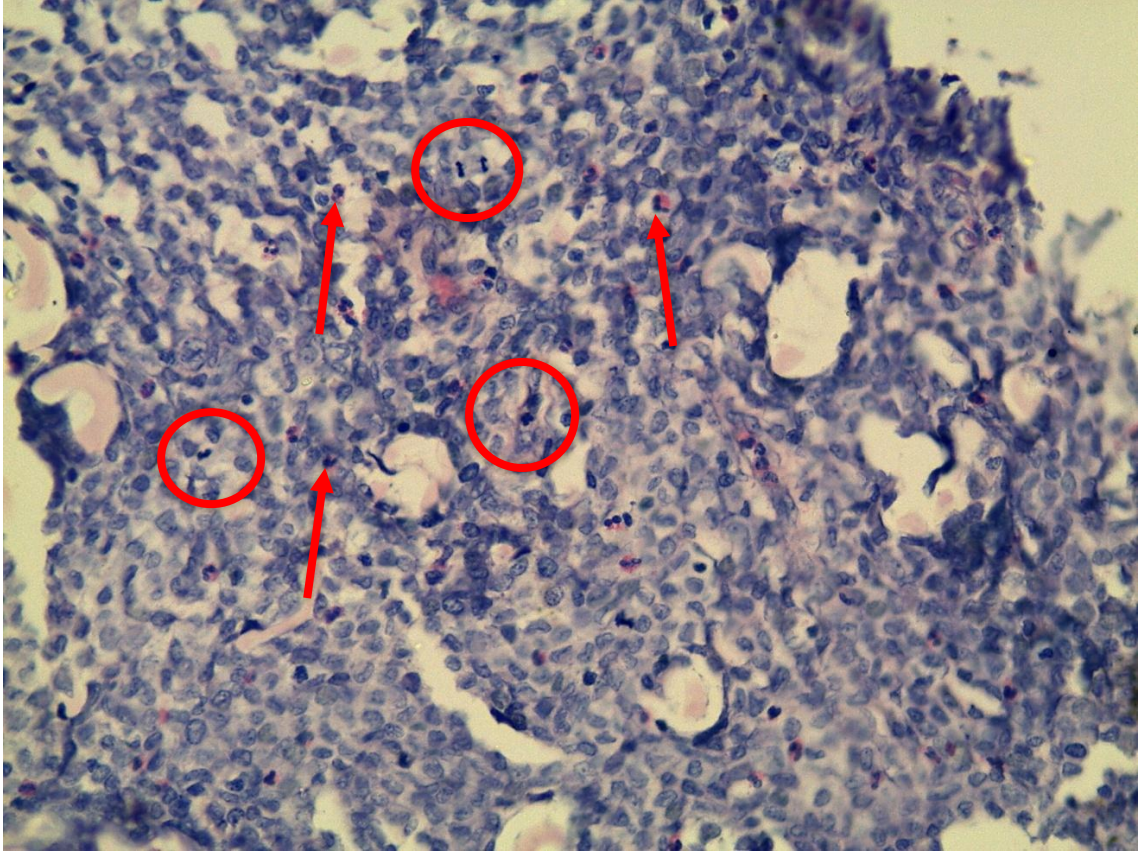


Figura 12. Microfotografía de mastocitoma canino grado III (Azul de toluidina a 400X). Se observan figuras de mitosis (círculo) y la presencia de eosinófilos (flechas)



V - DISCUSIÓN

Durante el período 2000 - 2006, de un total de 881 casos de neoplasias diagnosticadas por histopatología, se halló que el 4.54% (40/881) correspondían al mastocitoma canino. Respecto a los estudios sobre neoplasias realizados en el país, citados en la revisión bibliográfica, se encontraron los siguientes valores: Castro en 1985 reportó 21 (8.5%) casos de mastocitomas caninos (17 benignos y 4 malignos) de 246 casos de neoplasias entre los años 1978 y 1983. Díaz en 1991 reportó 8 (6.4%) casos (6 benignos y 2 malignos) de un total de 125 neoplasias diagnosticadas entre los años 1984 a 1989. En el estudio del año 2005 de San Martín, reportó 1 (1.3%) caso (1 benigno, ningún maligno) de un total de 76 neoplasias diagnosticadas entre los años 1990 a 1994. En el estudio de De Vivero en 2009, se reportaron 49 (4.49%) casos de mastocitomas (48 benignos y 1 maligno) de un total de 1091 neoplasias diagnosticadas entre los años 1995 a 2006. Cabe mencionar que en estos estudios los mastocitomas no fueron clasificados de acuerdo a los grados histológicos de Patnaik *et al.* en 1984, sino de acuerdo a la antigua clasificación basada en el comportamiento biológico: mastocitomas bien diferenciados que corresponden al grado I y mastocitosarcomas poco diferenciados o anaplásicos que corresponden al grado III.

En lo referente a nuestro estudio, respecto a localización de los mastocitomas se encontró que el 54.1% (20/37) de casos se encontraron en las extremidades anteriores o posteriores del animal, pudiendo ser un indicativo para el diagnóstico clínico presuntivo en mastocitomas. La siguiente localización más frecuente fue el tronco con 40.5% (15/37). En menor cantidad tenemos los casos localizados en cabeza y cuello con 5.4% (2/37). Se destaca que la literatura describe que los mastocitomas hallados en regiones

perineales, inguinales y prepuciales (en nuestro estudio consideradas en tronco) presentan una mayor tendencia a la malignidad (Turrel *et al.*, 1988).

Sobre la predilección sexual, el mastocitoma se dio con más frecuencia en machos que en hembras, en la proporción de 0.68 a 1. Otros autores han encontrado mayor proporción de casos en hembras, (Feltrin, 2007; Simoes *et al.*, 1994), Sin embargo otros autores mencionan que no existe predisposición por sexo en la ocurrencia del mastocitoma canino (Vail, 1996; Lemarié *et al.*, 1995, Scott *et al.*, 1996), pudiendo los resultados ser muy variables como en nuestro estudio.

En cuanto a la edad de los perros, el promedio de presentación de los mastocitomas fue de 5.8 años. En contraste con otros hallazgos donde el promedio de presentación fue de 6.8 años (Feltrin, 2007) o de 8 años (Vail, 1996), nuestros datos revelan que más animales jóvenes se ven afectados por el mastocitoma, lo que puede deberse al aumento de agresiones medioambientales sobre el animal, por la creciente contaminación en las ciudades, otro factor involucrado es la mejora de las tasas de detección en la práctica de la clínica veterinaria, lo que influye en el hallazgo de casos a una edad temprana en el animal.

Los perros más afectados están comprendidos en el grupo etario de 5 a menores de 9 años; disminuyendo la presentación del mastocitoma después de los 9 años. Esta frecuencia puede ser explicada por la mayor longevidad en perros debido a los mejores cuidados que reciben, que les da la oportunidad de llegar a una edad adulta avanzada, además de la mejora en la salud que paradójicamente deja sobrevivir animales que de otra forma no hubieran podido llegar a la vida adulta.

Sobre la variable raza se verificó que los Bóxer fueron la raza con mayor presencia de mastocitomas con un 63,89% (23/36) de los casos. Este dato reafirma lo encontrado por Fox (1998), Patnaik *et al.* (1984) y Vail (1996), aunque en estos estudios se encontraron otras razas con un gran número de casos (Boston Terrier, Bull Terrier, Labrador retriever, Fox Terrier, Beagle y Schnauzer). De Nardi *et al.* (2002) en Parana, Brasil encontró un total de 43% de casos de mastocitomas en Boxer. Cabe mencionar que en nuestro país la raza Bóxer es muy popular respecto a las otras razas descritas, lo

cual pudo propiciar encontrar tal porcentaje de casos. Para explicar esta predisposición, se estudió como posible causa para el desarrollo de mastocitomas en Bóxer, que la expresión cromosómica en un sitio frágil, al parecer un fenómeno genético que predispone a los seres humanos a desarrollar ciertos tumores, esta incrementada en los Bóxer con mastocitoma (Scott *et al.*, 1996). Cabe mencionar que aún no se ha identificado un síndrome de fragilidad cromosómica familiar o racial (Stone *et al.*, 1991) en los mastocitomas. También se ha postulado que el Bóxer y el Terrier de Boston poseen oncogenes que se transmiten a la descendencia, lo que, combinado con una deficiencia genética de vigilancia inmunológica, determina una mayor incidencia del mastocitoma en estas razas. (Paz *et al.*, 2003).

Respecto a la gradación histológica, en la literatura se ha citado la gran variación en el porcentaje de los mastocitomas para cada uno de los tres grados histológicos (Vail, 1996). Patnaik *et al.* en su estudio de 1984 encontró que 36% (30/83) de los mastocitomas eran de grado I, 43% (36/83) de grado II y 20% (17/83) de grado III.

En nuestro estudio se encontró que 42.5% (17/40) de mastocitomas eran grado I, 47.5% (19/40) grado II y 10% (4/40) grado III. Los resultados difieren levemente a lo encontrado por Patnaik *et al.* (1984), concordando en que el grado predominante es el grado II habiendo menos casos de grado III. Determinar el grado histológico es importante porque se ha descrito que existe un mayor tiempo de sobrevida del animal respecto a su grado histológico, según la correlación descrita por Patnaik *et al.* (1984). Las neoplasias con más anaplasia o grado III, tienen un mayor potencial metastásico o mayor tendencia a diseminarse y producir patologías sistémicas que los tumores clasificados como grado I y II. Los animales con mastocitoma de grado I tienen un tiempo de sobrevida dos veces mayor que los de grado II y seis veces mayor que los de grado III.

Cabe indicar que el número de mastocitomas pudo ser mayor, debido a que algunos casos diagnosticados como compatibles a mastocitoma por citología exfoliativa, no se les realizó un estudio histopatológico, a pesar de ser recomendado para la confirmación del diagnóstico y sobre todo para que el médico clínico pueda realizar un preciso pronóstico clínico. Debido a esto no fueron considerados en este

estudio. Por otro lado, buena parte de la población canina de nuestro país no es sometida a ningún estudio histopatológico de tumoraciones sospechosas de neoplasias, siendo tratados incluso sin ningún diagnóstico definitivo. La tenencia irresponsable de mascotas y el nivel adquisitivo de una parte de la población, para poder recurrir a una atención médico veterinaria adecuada, pueden influenciar en que los niveles encontrados de mastocitomas caninos sean menores a los de otros países, por lo que cabe esperar que la frecuencia observada en este estudio pudo haber sido mayor.

Las características histológicas halladas en los mastocitomas son similares al de otros trabajos como los de Rech *et al.*, 2004; Patnaik *et al.*, 1984; Feltrin, 2007:

VI - CONCLUSIONES

- En el período del 2001 al 2006 se encontraron 40 casos de mastocitomas de un total de 881 casos de neoplasias caninas que representa un 4.54%.
- De los casos encontrados de mastocitoma canino, el 42.5% (17/40) eran grado I, 47.5% (19/40) grado II y 10% (4/40) grado III.
- 23 de los casos de mastocitoma canino, que representan el 63,89% (23/36), se encontraron en la raza Bóxer, lo que confirma lo encontrado en la literatura, respecto a la susceptibilidad de esta raza ante los mastocitomas.
- Respecto a la localización, más de la mitad de los casos de mastocitoma canino, 54.1% (20/37) se ubicaron en las extremidades anteriores y posteriores del animal.
- Sobre la predilección sexual, el mastocitoma se presentó más en machos que en hembras, en la proporción de 0.68 a 1.

VII – LITERATURA CITADA

1. Azulay RD, Azulay DR. 1997. Oncología dermatológica. En: Dermatología. 2da edición. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. Cap. 30, p 320-64.
2. Baker R, Lumsden JH. 2000. The skin. En: Baker R, Lumsden JH (ed): Color atlas of cytology of the dog and cat. Mosby, San Luis, p 39-70.
3. Blackwood L, Murphy S, Buracco P, De Vos JP, De Fornel-Thibaud P, Hirschberger J, Kessler M, Pastor J, Ponce F, Savary-Bataille K, Argyle DJ. 2012. European consensus document on mast cell tumours in dogs and cats. Veterinary and Comparative Oncology. Vol. 10, N° 3, p e1-e29.
DOI: 10.1111/j.1476-5829.2012.00341.x
4. Castro J. 1985. Frecuencia a la presentación de neoplasias en caninos período 1978 -1983. Tesis de Médico Veterinario. Lima: Univ. Nac. Mayor de San Marcos. 42p.
5. Hwang CC, Umeki S, Kubo M, Hayashi T, Shimoda H, Mochizuki M, Maeda K, Baba K, Hiraoka H, Coffey M, Okuda M, Mizuno T. 2013. Oncolytic Reovirus in Canine Mast Cell Tumor. Plos One. Vol. 8, N° 9.
6. Clinkenbeard K. 1993. Diagnóstico citológico de los mastocitomas. Rev. Selecciones Veterinarias. Vol. 1, N° 4, p 213-216.

7. Couto C, Nelson R. 2000. Medicina interna de animales pequeños. 2ª ed. Buenos Aires: Interamericana. p 1226-1230.
8. De Nardi AB, Rodaski S, Sousa RS, Costa TA. 2002. Prevalencia de neoplasias e modalidades de tratamientos em cães atendidos no Hospital Veterinario da Universidade Federal do Parana. Archives of Veterinary Science. Vol 7, Nº 2, p 15-26.
9. De Vivero LE. 2009. Frecuencia de neoplasias caninas diagnosticadas en el Laboratorio de Histología, Embriología y Patología Veterinaria de la Facultad de Medicina Veterinaria - Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Período 1995-2006. Tesis de Médico Veterinario. Lima: Univ. Nac. Mayor de San Marcos. 63p.
10. Díaz, M. 1991. Procesos neoplásicos en caninos, análisis estadístico. Tesis de Médico Veterinario. Lima: Univ. Nac. Mayor de San Marcos. 26p
11. Dobson JM, Gorman NT. 1988. A clinical approach to the management of skin tumors in the dog and cat. In: Practice, 10 p. 55-68.
12. Dvorak AM. 1985 Ultrastructural Analysis of Human Mast cells: Biological Aspects Chemical Immunology. Basel: Karger. Vol. 61, p 1-33.
13. Feltrin M. 2007. Estudo da aplicabilidade de criterios morfológicos e morfométricos para a graduação de mastocitomas cutâneos em caninos. Tesis de maestro en ciencias. Pelotas: Univ. Fed. de Pelotas. p 59.
14. Fox LE. 1998. Mast cell tumors. En: Morrison WB (ed): Cancer in dogs and cats. Williams and Wilkins, Baltimore. p 477-486
15. Frimberger AE, Moore AS, LaRue SM, Gliatto JM, Bengtson AE. 1997. Radiotherapy of incompletely resected moderately differentiated mast cell tumors in the dog: 37 cases. JAAHA, 33: 320-324

16. Gartner LP, Hiatt JL. 1997. Tratado de Histologia: em cores. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. p 93-97.
17. Gerritsen RJ, Teske E, Kraus JS, Rutteman GR. 1998. Multiagent chemotherapy for mast cell tumours in the dog. Vet. Q. 20: 28-31
18. Jones TC, Hunt RD, King NW. 1997. Patología Veterinaria. 6ª ed. Sao Paulo: Manole. p 880-881.
19. Katsambas AD, Karpouzis AJ, Koumantaki-Mathioudaki E, Jorrizzo JL. 1999. Mastocytosis with skin manifestations: current status. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, Vol. 13, p 155-165.
20. Langenbach A, McManus PM, Hendrick MJ, Shofer FS, Sorenmo KU. 2001. Sensitive and specificity of methods of assessing the regional lymph nodes for evidence of metastasis in dogs and cats with solid tumors. Journal of American Medical Association. Vol. 218, N° 9, p 1424-1428.
21. Lemarié JR, Lemarié LS, Hedlund SC. 1995. Mast cell tumors: clinical management. The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinary. Vol. 17, N° 9, p 1085-1101.
22. Lloyd DH, Patel AP. 2008. Estructura y funciones de la piel. En: Manual de dermatología en pequeños animales y exóticos, 2da edición. Ediciones S. p 1-12.
23. London CA, Seguin BS. 2003. Mast cell tumors in the dog. Vet Clin Small Anim; 33: 473-489.
24. Macy DW. 1985. Canine mast cell tumors. Vet Clin North AM Small Anim Pract 15:783-803.
25. Macy DW. 1986. Canine and feline mast cell tumors. In: KAL KAN SYMPOSIUM, 10, 1986 Proceedings, p.101-111, 1989.

26. Macy DW, MacEwen EG. 1989. Mast cell tumors. En Withrow SJ, MacEwen EG (ed): Clinical Veterinary Oncology. Lippincott, Filadelfia, p. 156-166
27. Mendoza N. 2006. Frecuencia del tumor venéreo transmisible en caninos: casuística del Laboratorio de Histología, Embriología y Patología Veterinaria - Facultad de Medicina Veterinaria - Universidad Nacional Mayor de San Marcos (periodo 1998-2004). Tesis de Médico Veterinario. Lima: Univ. Nac. Mayor de San Marcos. 43p.
28. Merlo EM. 2000. Mastocitoma cutáneo canino: Un reto para el veterinario. Profesión Veterinaria. Vol. 12, N° 47, 2000.
http://www.colvet.es/Madrid/revista/may_jun_00/casoclinico.htm
29. Misdorp W. 2004. Mast cells and canine mast cell tumors: a review. Vet Q 26:156–169.
30. Monteiro B, Boston S, Monteith G. 2011. Factores que influyen en la extirpación completa de mastocitomas y sarcomas de tejido blando: un estudio retrospectivo en 100 perros. Can Vet J 2011. 52:1209-1214.
31. Ogilvie GK, Moore AS. 1995. Managing the veterinary cancer patient. Veterinary Learning System, Treton (NJ). p 503-510.
32. O'keefe DA, Couto CG, Jacobs RM. 1987. Sistemyc mastocytosis in 16 dogs. J Vet Intern Med 1: 75-80.
33. O'Keefe DA.1990. Canine mast cell tumors. Vet.Clin.North Am., 20: 1105-1115
34. Patnaik AK, Ehler WJ, MacEwen EG. 1984. Canine cutaneous mast cell tumor: morphologic grading and survival time in 83 dogs. Vet Pathol 21: 469-474.
35. Patnaik AK, MacEwen EG, Black AP. 1982. Extracutaneus mast cell tumor in the dog. Vet Pathol 19: 608-615.

- 36.** Paz N, Fogel F, Denzoi L. 2005. Mastocitoma Cutáneo: Dos casos en una familia de perros Bóxer. Universidad del Centro Tandil, Argentina. Veterinarios en web [Internet], [1 marzo 2005]. Disponible en:
<http://veterinariosenweb.com/revista/capitulo8/nota2-1.html>.
- 37.** Pollack MJ, Flanders JA, Jahnson RC. 1991. Disseminated malignant mastocitoma in a dog. JAm Anim Hosp Assoc 27: 435-440.
- 38.** Pulley LT, Stannard AA. 1990. Tumors of the skin and soft tissues. En: Moulton JE ed. Tumors in domestic animals. 3ª ed. California: University of California Press. p 23-87.
- 39.** Rech RR, Graça DL, Kommers GD, Sallis ESV, Raffi MB, Garmatz SL. 2004. Mastocitoma cutáneo canino. Estudio de 45 casos. Arq. Bras. Med. Vet. Zootec. Vol. 56, N° 4, p 441-448.
- 40.** Reguera MJ, Rabanal RM, Puigdemont, A. 2000. Canine mast cell tumors express stem cell factor receptor. Am. J. Dermatol. Vol. 22, p 49-54.
- 41.** Rogers KS. 1986. Mast cell tumors: dilemmas of diagnosis and treatment. The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. Vol. 26, N° 1, p 87-102.
- 42.** Rogers, K.S. 1993. Common question about diagnosing and treating canine mast cell tumors. Veterinary Medicine. Vol. 88, p 246-250.
- 43.** Román, G. Z. Mastocitosis. 2005. En: Feltrin M. 2007. Estudo da aplicabilidade de criterios morfológicos e morfométricos para a graduação de mastocitomas cutâneos em caninos. Tesis de maestro en ciencias. Pelotas: Univ. Fed. de Pelotas. p 59.
- 44.** San Martin AM. 2005. Neoplasias caninas: evaluación estadística. Período 1990-1994. Tesis de Médico Veterinario. Lima: Univ. Nac. Mayor de San Marcos. 46p.

45. Scott DW, Miller WH, Griffin CE. 1996. Tumores neoplásicos y no neoplásicos. Dermatología de pequeños animales. 6ª ed. Intermédica. p 1367-1376.
46. Shelly SM. 2003. Cutaneous lesions. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 33: 1-46.
47. Simoes JPC, Schoning P. 1994. Canine mast cell tumors: a comparison of staining techniques. Journal of Veterinary Diagnostic Investigation. Vol. 6, p 458-465.
48. Stone DM, Jacky PB, Prieur DJ. 1991. Chromosomal fragile site expression in dogs: II. Expression in Boxer dogs with mast cell tumors. Am J Med Genet 40: 223-229.
49. Strefezzi R, Xavier J, Kleeb S, Catao-Dias J. 2009. Nuclear morphometry in cytopathology: a prognostic indicator for canine cutaneous mast cell tumors. Journal of Veterinary Diagnostic Investigation. 21: 821-825.
50. Thamm DH, Mauldin EA, Vail DM. 1999. Prednisone and vinblastine chemotherapy for canine mast cell tumor - 41 cases. J. Vet. Intern. Med., 13: 491-497
51. Thompson JJ, Pearl DL, Yager JA, Best SJ, Coomber BL, Foster RA. 2011. Canine Subcutaneous Mast Cell Tumor: Characterization and Prognostic Indices. Veterinary Pathology 48(1): 156-168.
52. Tizard, I.R. 2002. Inmunología veterinaria: una introducción. 6ª ed. McGraw-Hill Interamericana. 545p.

- 53.** Turrel, J.M.; Kitcheli, B.E.; Miller, L.M.; Théon, A. 1988. Prognóctic factors for radiation treatment of mast cell tumors in 85 dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, Vol. 193, N° 8, p 936-940.
- 54.** Vail D.M. 1996. Mast cell tumors. In: Withrow SJ, Macewen EG, eds. *Small animal clinical oncology*. 2ª ed. Philadelphia: WB Saunders. 589p. Cap.16, p 192-210.
- 55.** Zemke D, Yamini B, Yuzbasiyan-Gurkan V. 2002. Mutations in the juxtamembrane domain of c-KIT are associated with higher grade mast cell tumors in dogs. *Vet. Pathol*, Vol. 39, p 529-535.

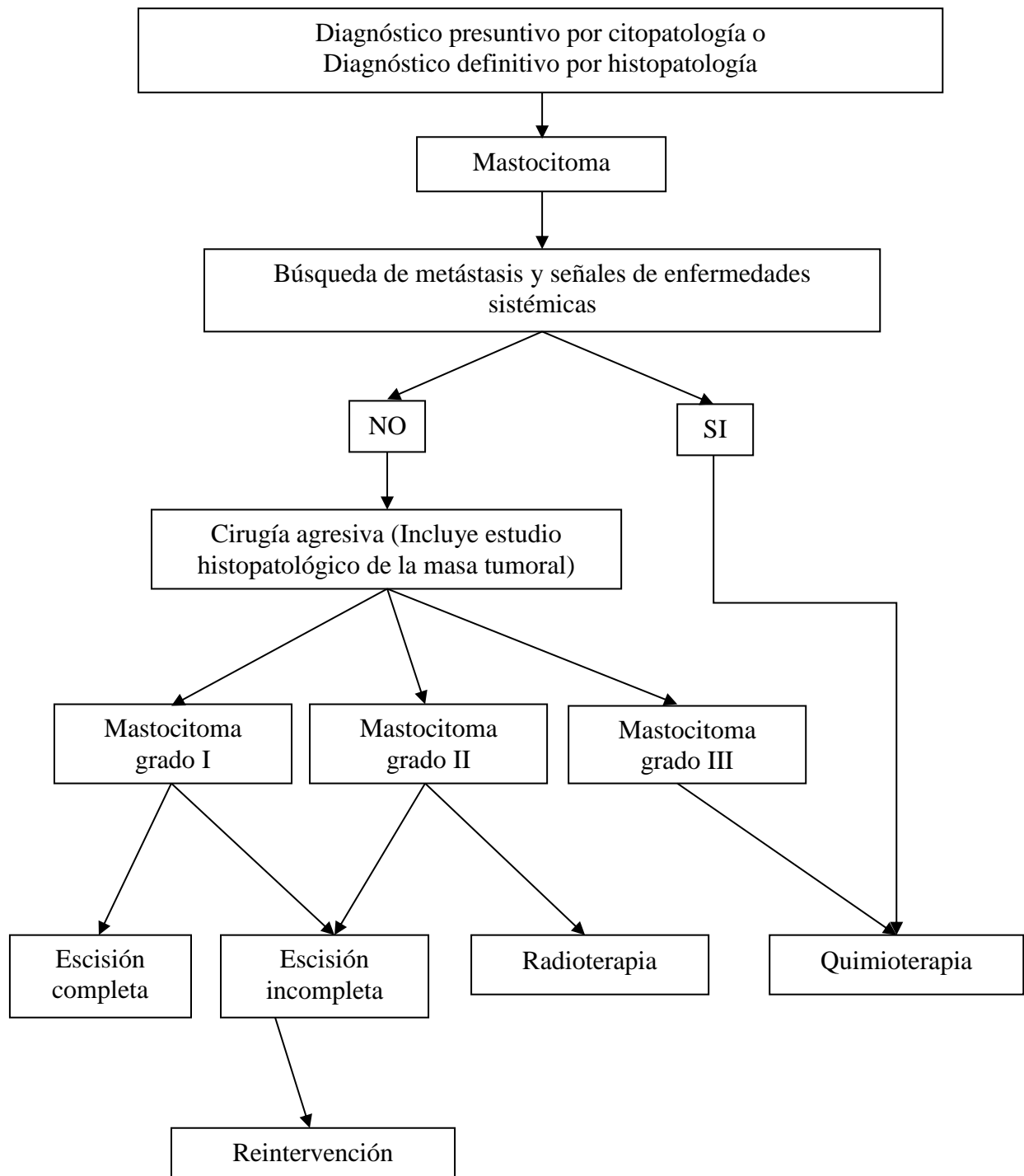
VIII - APÉNDICE

Anexo A1. Tratamiento

La búsqueda del protocolo terapéutico más adecuado para tratar el mastocitoma canino es uno de los principales objetivos de la oncología veterinaria. Salvo en los mastocitomas bien diferenciados, localizados o de pequeño tamaño, el abordaje terapéutico de esta neoplasia suele tener como resultado un mayor índice de fracasos que de éxitos, con elevado porcentaje de recidivas, exacerbación de síntomas paraneoplásicos o, incluso, favorecer la diseminación del proceso (Merlo, 2000). La elección del tratamiento va depender de las condiciones del paciente además de factores como la clasificación histológica, estadio clínico y el grado del tumor (Vail, 1996). En la Figura A1 se observa el procedimiento clínico y la elección del tratamiento ante un mastocitoma.

El tratamiento recomendado para los mastocitomas es la remoción quirúrgica completa, siempre que el tumor sea susceptible a la escisión quirúrgica (Monteiro *et al.*, 2011). Una buena aproximación es evaluar los márgenes quirúrgicos mediante raspado y evaluación citológica de los bordes del tejido eliminado (en el acto quirúrgico), de forma que puedan realizarse márgenes más amplios si fuera necesario. Está indicado administrar radioterapia en los mastocitomas de grado II o intermedio de diferenciación, en los que no se ha podido realizar una extirpación quirúrgica completa (Frimberger *et al.*, 1997). En el caso de mastocitomas múltiples, diseminados, casos de mastocitosis sistémica, tumores no operables o tumores anaplásicos una vez extirpados, está recomendado el empleo de quimioterapia sistémica aunque los resultados obtenidos no suelen ser alentadores (Ogilvie *et al.*, 1995). La disminución del peso corporal del animal, así como el aumento de tamaño del tumor, son factores de riesgo para una incompleta escisión quirúrgica de mastocitomas (Monteiro *et al.*, 2011).

Figura A1. Procedimiento clínico y elección de tratamiento ante un mastocitoma (Modificado de Feltrin, 2007)



En el Cuadro A1 se observan los protocolos quimioterapéuticos para el tratamiento del mastocitoma. Los corticoides son los fármacos que han demostrado una mayor eficacia en el tratamiento del mastocitoma (Lemarié *et al.*, 1995; Ogilvie *et al.*, 1995). La mayor parte de animales manifiesta una respuesta inicial positiva a este tratamiento, recomendándose el uso de prednisona durante 10 a 15 días para disminuir el tamaño del tumor y realizar el procedimiento quirúrgico con un abordaje más seguro (Merlo, 2000). Otros protocolos quimioterapéuticos evaluados emplean vinblastina, ciclofosfamida, hidroxiurea o lomustina, combinados o no con prednisona, aunque sus resultados son variables y no demuestran una alta eficacia (Gerritsen *et al.*, 1998; Thamm *et al.*, 1999).

Como en los cánceres humanos, los reovirus oncolíticos tienen un gran potencial como opción terapéutica de nueva generación en la oncología veterinaria. La viabilidad de la terapia de reovirus en mastocitomas caninos es evidente en datos *in vitro*, *in vivo* e *ex vivo*. Sin embargo, sigue existiendo la necesidad de aclarar el mecanismo detrás de los efectos citotóxicos del reovirus en el mastocitoma, mastocitos caninos derivados de la médula ósea son también susceptibles a reovirus (Hwang *et al.*, 2013).

Cuadro A1. Protocolos quimioterapéuticos para el tratamiento del mastocitoma (tomado de Merlo, 2000)

Fármaco	Protocolo	Dosis
Prednisona	Protocolo A	50 mg/m ² /24 h. 7 días 20 mg/m ² /48 h.
	Protocolo B	2 mg/kg/24 h. 7 días 1 mg/kg/24 h. 7 días 0.5 mg/kg/24 h. 14 días
	Protocolo C	40 mg/m ² /24 h. 7 días 20 mg/m ² /24 h. 14 días 20 mg/m ² /48 h. 14 días 10 mg/m ² /48 h hasta 6 meses
Prednisona + vinblastina	Prednisona: 2 mg/kg/24 h. (disminución gradual en 12 a 26 semanas) Vinblastina: 2 mg/m ² /semana durante 4 semanas; en semanas alternas el resto del tratamiento	
Clorambucilo	0.2 mg/kg/24 h. durante 10 días; 0.1 mg/kg/24 h.	

Cuadro A2. Lista completa de casos de mastocitoma canino y su diagnóstico histopatológico.

N° de ficha	Año	Grado	Edad (años)	Sexo		Raza	Localización	Procede
				♂	♀			
582	2001	2	8	x	-	Cruzado	Tronco	FMV
644		3	10	x	-	Bóxer	Tronco	MV
674		2	-	-	-	-	Tronco	MV
718		1	2	x	-	Bóxer	Tronco	Donación
720		1	-	-	x	Cruzado	-	MV
53		2	7	-	x	Bóxer	Tronco	FMV
71		1	5	x	-	Bóxer	Extremidades	MV
92		3	5	x	-	Bóxer	Cabeza-cuello	-
150		2	-	x	-	Bóxer	Extremidades	Donación
377		2	2	x	-	Bóxer	Tronco	MV
456	2002	2	7	-	x	Dogo Argentino	Tronco	-
500		1	3	-	x	Sharpei	Extremidades	MV
514		1	5	x	-	Basset Hound	Extremidades	FMV
631		1	3	-	x	Cruzado	Extremidades	-
845		1	4	-	x	Labrador	Tronco	MV
52	2003	2	4	x	-	Bóxer	-	-
301		1	5	x	-	Bóxer	Extremidades	-
562		2	9	x	-	Cruzado	Extremidades	MV
712		2	9	x	-	Bóxer	Extremidades	FMV
815		2	8	-	x	Bóxer	Extremidades	MV
110	2004	2	7	x	-	Bóxer	Tronco	MV
145		2	5	x	-	Bóxer	Extremidades	-
231		1	7	-	x	Bóxer	Tronco	-
255		3	7	x	-	Bóxer	Extremidades	MV
620		2	10	-	x	Cruzado	Tronco	MV
805	2005	1	-	-	x	Bóxer	Extremidades	-
836		2	5	x	-	Siberian	Extremidades	MV
192		2	8	-	x	Cruzado	Extremidades	MV
212		2	4	x	-	Bóxer	Tronco	MV
325		1	4	-	x	Bóxer	Extremidades	Donación
675	2006	1	6	x	-	-	Extremidades	MV
925		1	7	-	x	Bóxer	Extremidades	FMV
1013		1	6	x	-	Cruzado	Tronco	FMV
124		2	8	-	x	Bóxer	Tronco	MV
342		2	2	x	-	Bóxer	Tronco	MV
411	2006	2	-	-	-	-	Tronco	FMV
513		3	7	x	-	Bóxer	-	-
922		1	3	x	-	Cocker	Extremidades	MV
937		1	8	-	x	Bóxer	Cabeza-cuello	FMV
1051		1	-	-	-	-	Extremidades	-

FMV: Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

MV: Médico Veterinario.